

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Ciencias Físicas y Ambientales

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE DOCTOR EN FÍSICA



Estudio de Medios Difusivos con
Heterogeneidades de Bajo Scattering.
Detección y Caracterización Óptica en 3D.

Autora: Lic. Pamela Alejandra Pardini

Directores:

Dra. Daniela I. Iriarte

Dr. Juan A. Pomarico

Marzo de 2018

Resumen

En esta tesis se presenta el estudio de medios difusivos que contienen heterogeneidades localizadas traslúcidas, es decir, no difusivas. La peculiaridad de los tejidos blandos de permitir a la luz de longitud de onda dentro de una ventana entre los 600 a 1000 nanómetros a penetrarlos algunos centímetros, hace a esta radiación en el infrarrojo cercano una herramienta no invasiva con potencial uso en estudios médicos. Sin embargo, estos tejidos no permiten la propagación de luz en este rango espectral en forma rectilínea, sino que se presentan como difusivos, deteriorándose así la resolución espacial de las imágenes que pueden obtenerse de ellos. De esta forma es necesario desarrollar técnicas experimentales y estrategias de análisis de datos específicas para poder obtener información óptica de los mismos. A lo largo de la tesis se presentará tanto un análisis topográfico, con resolución en dos dimensiones, como tomográfico, el que permite una reconstrucción de todo el volumen bajo estudio.

Es de particular interés para este trabajo la aplicación a la mamografía, dado que el tejido mamario puede sufrir diferentes tipos de lesiones, tales como tumores o quistes. El estudio se realiza sobre fantasmas, que son émulo de tejido que imitan sus propiedades ópticas y que contienen inclusiones que representan tumores y/o quistes, con la finalidad principal de estudiar cómo es la influencia de este último tipo de alteraciones, cuyas características ópticas son no difusivas, inmersas en medios difusivos, sobre las imágenes ópticas y el transporte de la luz en estos medios. El principal objetivo de este trabajo se centra en la localización 3D y caracterización óptica de heterogeneidades traslúcidas en medios turbios, y se enmarca dentro de uno de los objetivos generales del grupo de *Óptica Biomédica* (IFAS-CIFICEN-UNCPBA) orientado al desarrollo de técnicas ópticas, como es la tomografía óptica difusa, y al desarrollo de algoritmos que permitan reconstruir estos tejidos con diferentes tipos de heterogeneidades, ya sean quistes o tumores.

Dada la característica óptica difusiva de los tejidos blandos en general, y del mamario en particular, el transporte de luz en ellos puede tratarse haciendo una aproximación sobre el modelo que lo describe. La ecuación de transferencia radiativa es la descripción más completa del transporte de radiación infrarroja en medios biológicos, pero habitualmente es posible utilizar la aproximación difusiva, válida para la mayoría de los tejidos blandos, para modelar el transporte de la luz en ellos. Sin embargo, esta aproximación falla en ciertos casos, en los cuales la absorción es muy alta y/o el scattering muy bajo. Como ejemplo se puede citar al fluido cerebro-espinal, los riñones y los quistes.

A lo largo de este trabajo se evalúan medidas topográficas y tomográficas. Las primeras permiten una localización de las inclusiones en el plano y las segundas una caracterización más específica, tanto del medio como de las inhomogeneidades, permitiendo no sólo una localización 3D sino también la obtención de las propiedades de absorción y scattering, tanto del medio huésped como de las heterogeneidades inmersas. Para el primer tipo de medidas se utilizan, por un lado, técnicas de onda continua, empleando un láser en el infrarrojo cercano y una cámara CCD como detector, analizando imágenes de transmitancia de campo completo; y por otro lado se emplean técnicas resueltas en el tiempo, con un láser pulsado, de alta tasa de repetición y de duración de pulso de algunos picosegundos, y un esquema de detección de conteo de fotones individuales. Este esquema es útil para dos fines: *i*) estudiar las propiedades ópticas (coeficiente de absorción y coeficiente reducido de scattering) que se obtienen a partir del ajuste de las curvas experimentales a la teoría, dada por la ecuación de difusión, y *ii*) para estudiar las variaciones de dichas curvas temporales debidas a la presencia de inhomogeneidades localizadas de características ópticas diferenciadas.

Para realizar las medidas del tipo tomográficas se emplea un láser de picosegundos en el infrarrojo cercano y el mismo sistema de conteo de fotones, obteniendo curvas de distribuciones de tiempo de vuelo de los fotones que atraviesan el medio difusivo. En el caso de la reconstrucción tomográfica (es decir, la obtención de los parámetros ópticos en todo el volumen) se emplea la aproximación difusiva, la más utilizada por la comunidad por ser un modelo menos demandante que la ecuación de transferencia radiativa, y que ajusta perfectamente a los tejidos biológicos tipo mamarios de ciertos espesores. Pero como dicha aproximación no aplica a los casos poco o nada difusivos se requiere de otro ajuste cuando

en los medios existen zonas casi transparentes. Por tal motivo se presenta una propuesta de corrección de modelo, basada en la idea de corregir discrepancias provenientes de utilizar un modelo que no es estrictamente correcto, en este caso la aproximación difusiva, en todo un volumen difusivo pero con inclusiones que no cumplen dicha aproximación. Las correcciones se obtienen basadas en la ecuación de transferencia radiativa, que es la que describe correctamente el transporte de luz en medios biológicos, pero es de mucha complejidad y tiene alto costo computacional. A este procedimiento se lo conoce como *error de modelo*, y haciendo uso de él es posible reducir este costo.

Se propone aquí, por un lado, una evaluación de fantasmas difusivos fabricados con diferentes materiales, incorporando heterogeneidades localizadas de baja y nula difusividad, validando su uso en técnicas de onda continua (transmitancia de campo completo) y resueltas en el tiempo (transiluminancia) empleados por el grupo de investigación en el que se desarrolla este trabajo. Para este fin, se utilizan fantasmas líquidos, a base agua, leche y tinta de impresora; fantasmas sólidos a base de agua con el agregado de agarosa con inclusiones líquidas traslúcidas, fabricadas a partir de la implementación de una técnica de esferificación inversa de la cocina molecular, utilizada aquí por primera vez con este fin; y fantasmas de resinas epoxy. Durante el desarrollo de esta tesis se evalúa la calidad y la versatilidad de todos estos fantasmas aplicados en los distintos sistemas de medición y registro de imágenes empleados.

Por otro lado, como parte de uno de los objetivos principales de este trabajo de tesis, se plantea la realización de medidas tomográficas que permitan no sólo detectar la ubicación de heterogeneidades localizadas que simulan tumores y quistes en mamas, sino además el desafío aún mayor, su caracterización óptica. Así es que se presenta una caracterización en tres dimensiones de fantasmas líquidos difusivos con dos inclusiones, una de cada tipo: difusiva y absorbente, imitando un tumor, y no difusiva, imitando un quiste, obteniendo la distribución en todo el volumen de estudio de las propiedades ópticas a partir de la reconstrucción tomográfica. Esto representa una validación experimental del error de modelo, para el cual, si bien ya existen trabajos donde es empleado, se encuentra evaluado sólo en fantasmas numéricos.

Los resultados y conclusiones alcanzados demuestran la admisibilidad de la utilización de fantasmas difusivos con heterogeneidades localizadas poco y no difusivas en los sistemas

de medida establecidos en el grupo de investigación, completando los diferentes casos de estudio reales para la aplicación de las técnicas ópticas aquí presentadas, para su aplicación a mamografía óptica. La principal contribución de este trabajo es una primera comprobación experimental de la aplicabilidad del uso de la metodología de error de modelo para sistemas de reconstrucción tomográfica en tres dimensiones, estudiado para un fantoma difusivo con heterogeneidades localizadas no difusivas.

La tesis está organizada de la siguiente manera: En el Capítulo 1 se presenta una introducción indicando el interés del estudio de la propagación de luz infrarroja en medios biológicos, y a la técnica de óptica difusa como plausible para su aplicación en el diagnóstico por imágenes, como complemento de otras técnicas ya estandarizadas. En el Capítulo 2 se introducen las principales teorías que describen la propagación de la radiación del infrarrojo cercano, es decir, la ecuación de transferencia radiativa, la aproximación difusiva y el método de error de modelo. En el Capítulo 3 se describen los experimentos desarrollados para la evaluación de las técnicas empleadas, de onda continua y resueltas en el tiempo, en experimentos topográficos y tomográficos. En el Capítulo 4 se presentan los principales resultados y el análisis de los mismos, evaluando la aplicabilidad de éstas técnicas sobre fantomas difusivos con inclusiones traslúcidas inmersas. Por último, en el Capítulo 5 se dan las principales conclusiones y las propuestas de trabajo futuro.

Agradecimientos

Gracias.

Esas pocas letras que tienen mucho. Y a tantas personas e instituciones que debo agradecer por llegar hoy a cerrar esta etapa de formación, que no es sólo un logro personal, sino que representa el esfuerzo de muchos.

Quiero agradecer a mi directores, Dres. Daniela Iriarte y Juan Pomarico, quienes a mitad de mi beca doctoral asumieron la responsabilidad de acompañarme en el desarrollo de mi tesis. Hago extensivo a todos los integrantes del grupo de Óptica Biomédica. A todo ellos, sin cuya ayuda no podría haber sido posible este trabajo. A Daniela y Juan por guiarme, a Victoria mi fiel compañera de laboratorio, a Nicolás y Héctor quienes me aportaron una gran mano con las simulaciones, y muy especialmente a Guido, el matemático entre los físicos, por su ayuda invaluable con la teoría. Todos ellos, no sólo compañeros de trabajo, sino además, amigos.

También quiero agradecer a todos mis formadores a lo largo de toda mi vida académica. A mis profesores, a mis compañeros, a la Universidad Pública. En especial, al profesor Héctor Ranea, con quien hice mi trabajo de licenciatura y mis primeros años de doctorado, hasta que tuvo que retirarse por razones de fuerza mayor. A la UNICEN, al IFAS-CIFICEN, donde realicé todas las tareas, y al CONICET, quien me otorgara la beca para financiar esta formación, así como la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y CICPBA, de los cuales, junto con CONICET, el grupo recibió subsidios para su desarrollo y crecimiento. Y a todo el pueblo Argentino, en quien confío quiere un futuro mejor.

No quiero dejar de agradecer a todas las personas que me acompañaron y alentaron personalmente durante este camino. A mi familia. A Dorita, Daniel, Santiago y Agustina, mis cuatro pilares. A mis amigos de siempre, y a los más nuevos, de la escuela, de la

facultad, del deporte. A mis amigos físicos, con quienes transitamos uno a uno este camino, May, Vicky, Tetor, Nico, Ogui y Marina, física por proximidad, los JOJOFATs, con quienes hemos compartido horas de buenos momentos, consejos y anécdotas. A mis otros amigos físicos, Jony y Vicky, con quienes hice mi licenciatura y ahora seguimos cada uno con lo nuestro y a quienes no agradecí en mi tesis de grado, lo hago ahora, siguen siendo una gran inspiración. A mis amigas de la facultad, las chicas de la peña, que siempre me brindaron un abrazo y con quienes tiramos para no aflojar. A Vale, Euge y Lau, de las primeras amigas de este mundo académico. A mis amigas de siempre, de pequeñas, y a Sil, que me acompañó en todos los buenos momentos y que me alentó también en mis desánimos durante este tiempo. Y a muchos más que me acompañaron en este camino en mayor o menor medida, ayudándome a saltar las piedras. Los guardo en mi corazón.

De nuevo gracias Ogui. Por guiarme y alentarme. Fue siempre una importante compañía, dispuesto a brindarme todo tipo de consejos. Un maestro, un inspirador. Lamentablemente, no podrá leer este trabajo que tanto alentó, pero quiero dejar plasmado su gran valor en mi formación y en mi corta carrera profesional. Sé que me acompaña su espíritu. Fue un gran formador y un gran amigo. Indudablemente, su huella quedará por siempre marcada en mí.

Le dedico esta tesis a mamá y papá, que me dieron el ser y la oportunidad de ser lo que soy. A mis hermanos, que siempre están, siempre confían y creen en mí. A mis sobrinos, que son luz.

Índice general

Índice general	VII
1. Introducción	1
2. Consideraciones teóricas	7
2.1. Definición de medio turbio	8
2.2. Geometrías de medición. Fuentes y detectores.	12
2.3. Modelos de transporte de la luz en medios biológicos	14
2.3.1. Aproximación difusiva	21
2.3.2. Otros modelos para el transporte de la luz	25
2.3.3. Error de modelo	29
3. Desarrollo experimental	33
3.1. Consideraciones generales	33
3.1.1. Protocolos de elaboración	35
3.2. Experimentos topográficos	39
3.2.1. Experimentos con fuente de onda continua	40
3.2.2. Experimentos con fuentes pulsadas	46
3.3. Experimentos tomográficos	53
4. Resultados y discusiones	61
4.1. Generalidades de los fantasmas	62
4.1.1. Variación de coeficiente de absorción. Estudio de estabilidad de las tintas.	63
4.1.2. Variación del coeficiente de scattering reducido	68

4.1.3. Fantomas sólidos homogéneos, comparación	71
4.2. Medidas topográficas: Localización de heterogeneidades en el plano	74
4.2.1. Fantomas líquidos con inclusiones inmersas	74
4.2.2. Fantomas de agarosa heterogéneos	85
4.2.3. Fantomas de resina epoxy	97
4.3. Medidas tomográficas: Caracterización de heterogeneidades inmersas	103
5. Conclusiones	115
Bibliografía	119

Capítulo 1

Introducción

El desarrollo de técnicas de obtención de imágenes médicas ha sido, y continúa siendo, fundamental tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de tratamientos de diferentes enfermedades y dolencias físicas. El espectro electromagnético provee una serie de diversas herramientas ópticas para probar, manipular e interactuar con los tejidos biológicos. Las imágenes se obtienen a partir de mediciones de diferentes interacciones físicas y del procesamiento de dichas mediciones para la adquisición de información acerca de los tejidos de tipo estructural o funcional, según cada técnica. Entre las más desarrolladas y utilizadas se encuentran la tomografía por rayos X, ultrasonido, resonancia magnética nuclear y tomografía por emisión de positrones. Estas técnicas disponen de una alta resolución espacial y contienen información precisa de las estructuras, pero tienen la desventaja en común de no facilitar información óptica con la que pueden caracterizarse las posibles lesiones presentes, siendo además en algunos casos invasivas y no inocuas. [1–4]

Teniendo en cuenta esto, en las últimas dos décadas, el estudio de una técnica alternativa, que utiliza longitud de onda del infrarrojo cercano (NIR), ha captado especial atención por su principal ventaja de utilizar radiación inocua. El estudio de la propagación de luz de longitud de onda NIR en medios difusivos, es decir, con alto scattering, es de gran valor debido a sus potenciales aplicaciones en imágenes de tejidos tales como mamas, cerebro y articulaciones. Por lo tanto, resulta ser una importante herramienta para el diagnóstico de enfermedades así como, en algunos casos, para el tratamiento de las mismas. En este tipo de análisis, una de las técnicas que se utilizan es la tomografía óptica difusa (DOT, *Diffuse Optical Tomography*) que permite la reconstrucción de la

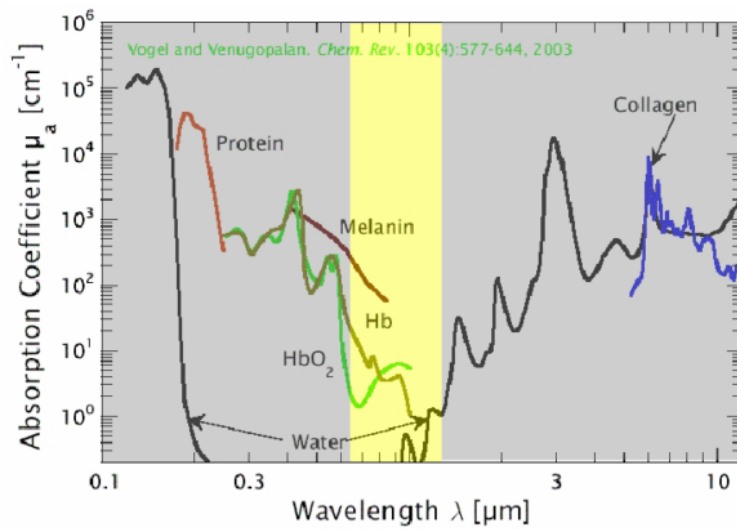


Figura 1.1: Ventana óptica. Vogel2003 [10].

distribución espacial de las propiedades ópticas dentro de los tejidos a partir de medidas con luz en el NIR. [3–10]

Basado en esto, el principal interés de la DOT radica en su capacidad para localizar inhomogeneidades y su caracterización óptica, así como la obtención de información acerca de la funcionalidad de diferentes órganos (oxigenación, vascularización, etc), complementando, así, las técnicas de diagnósticos más establecidas y utilizadas [5, 11–15].

Las técnicas ópticas se basan en el uso de longitudes de onda inocuas, como ya se mencionara, en el rango de 600 a 1000 nm, rango espectral conocido como *ventana óptica* o *ventana terapéutica*, que se esquematiza en la Figura 1.1. En este intervalo las absorciones de los principales componentes de los tejidos biológicos (la hemoglobina, la deoxihemoglobina, la melanina y el agua) sumadas presentan un mínimo en el rango del espectro electromagnético considerado, permitiendo a esta radiación penetrar los tejidos algunos centímetros antes de ser completamente absorbida (del orden de entre 3 y 4 cm) [2, 3, 10], logrando explorar un volumen considerable por debajo de la piel.

Esta propiedad de la luz NIR tiene muchas aplicaciones en el campo biomédico. Una de sus mayores potencialidades es su aplicación al seguimiento y diagnóstico de cáncer de mamas. En particular, Argentina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, se producen 5400 muertes por año por esta enfermedad, representando 17.8 % del total de incidencia de cáncer en el país. Argentina, luego de Uruguay, es el

país de América con la tasa de mortalidad más alta por cáncer de mama, con 20.1 y 24.3 defunciones cada 100000 mujeres respectivamente, mientras que Bolivia, Ecuador y México tienen las tasas más bajas, con 7.6 10 y 10.5 defunciones cada 100000 mujeres respectivamente. Las tasas de mortalidad más elevadas se dan entre los 50 años de edad, 41.6 cada 100000 mujeres, y los 80 años o más, 215.8 cada 100000 mujeres. Es el cáncer de mayor incidencia en mujeres argentinas, con una tasa de 74 casos por cada 100000 mujeres. Más del 75 % de las mujeres que lo padecen no tienen ningún antecedente familiar de dicha enfermedad [16].

Basada en esta potencial aplicación para la técnica en cuestión, se presenta aquí un estudio de óptica difusa aplicada a fantasmas, que son émulo de tejidos biológicos, que permiten evaluar y caracterizar sistemas de formación de imágenes. En particular en esta tesis se enfoca en tejido mamario, analizando cómo es la influencia de heterogeneidades localizadas sobre el transporte de luz y las resultantes imágenes. Son de especial interés las posibles alteraciones tipo quistes que puedan presentarse. Tener quistes mamarios no aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero su presencia puede dificultar encontrar nódulos mamarios nuevos u otros cambios que podrían requerir la evaluación de un médico. Los quistes se originan cuando comienza a acumularse líquido dentro de las glándulas de los senos. Los más complejos causan más preocupación, ya que hay una pequeña posibilidad de que contengan cáncer o que aumenten su riesgo de cáncer más adelante, dependiendo de lo que se descubra al momento de la biopsia [17].

Este tipo de alteraciones son de otras características ópticas, bien diferenciadas, respecto al tejido mamario o tejido tumoral. En particular los quistes son no difusivos, no obedeciendo la principal aproximación utilizada sobre la teoría de transporte de la luz en tejidos biológicos, conocida como aproximación difusiva, condición que sí cumplen los tejidos mamario y tumoral [1, 3, 6], como se indicará con más detalle en el siguiente capítulo. Es aquí donde radica el principal interés de esta tesis: se estudia esta alteración de características ópticas bien distinguidas, que no cumplen con las condiciones de los modelos en los que los algoritmos de ajuste y de reconstrucción están basados, haciendo necesario uno alternativo o complementario a los ya existentes. Este tipo de lesiones no ha tenido mayores consideraciones en DOT, y su estudio sigue siendo de interés para el ajuste de las técnicas ópticas ya desarrolladas [12, 18–20].

Además de la aplicación en mamografía óptica, existe otro interés regional por el cual estudiar quistes, vinculado con el parásito *Echinococcus granulosus*, que genera quistes hidatídicos. Estos parásitos se encuentran en casi todos los países, siendo endémicos en América del sur, y particularmente en Argentina, donde constituye la principal enfermedad zoonótica, como también es el caso de algunos países de Asia y África, presentándose además en el resto del mundo [21]. El desarrollo de drogas para tratar esta enfermedad requiere la infección de animales, que son luego sacrificados para evaluar la reducción de los quistes debido a la acción de las drogas. Por lo tanto, es importante contar con técnicas con la capacidad de localizar y caracterizar inhomogeneidades de este tipo, permitiendo evaluaciones en vivo de diferentes drogas antiparasitarias, siendo de gran importancia fantasmas que emulan quistes para el desarrollo de esta técnica de formación de imágenes.

¿Por qué utilizar esta técnica sobre otras bien desarrolladas y estandarizadas, como lo son la mamografía por rayos X o ecografía mamaria? La primera, además de utilizar radiación nociva, no puede distinguir entre los diferentes tipos de anomalías, es decir, solo halla heterogeneidades localizadas, pero no puede determinar su naturaleza, si son tumores benignos o malignos o quistes [22]. La segunda, tiene la principal desventaja de ser técnico-dependiente, convirtiéndola en una metodología subjetiva, sujeta a la percepción y experiencia de quien realiza el estudio [23].

La técnica de óptica difusa provee una herramienta versátil, que emplea radiación inocua, de relativo bajo costo, que permite estudiar el seguimiento de tratamientos de diferentes enfermedades. Este trabajo trata del desarrollo de fantasmas difusivos con inclusiones traslúcidas, es decir con bajo o nulo scattering, y su estudio óptico.

Desde el punto de vista experimental se utilizan fuentes de luz tanto continuas como pulsadas y se consideran y evalúan distintos esquemas de formación de imágenes y algoritmos de reconstrucción. En particular y como objetivo más ambicioso se presenta una reconstrucción en tres dimensiones de las propiedades ópticas de un fantoma con inclusiones tanto difusivas como no difusivas, representando la situación clínica posible real más compleja, para ser estudiada con luz NIR, de una mama con dos tipos de lesiones, tumor y quiste.

Desde el punto de vista teórico, el agregado de zonas no difusivas al volumen bajo estudio, no permite el uso del modelo simplificado que representa la aproximación difusiva.

Ésta es una aproximación de la ecuación de transferencia radiativa, que es un modelo más exacto que se desprende del balance de energía dentro del medio, de muy alta complejidad computacional. Una reconstrucción 3D basada en esta ecuación tiene un alto costo, y no permite obtener resultados en tiempos razonables. Para salvar este inconveniente puede emplearse la metodología de error de modelo. Resumidamente, ella se basa en realizar correcciones a las diferencias debidas al uso de un modelo que no es del todo correcto, por medio del más exacto y más costoso. Una vez que el algoritmo “aprende” a corregir las diferencias se puede usar el modelo más sencillo y de menos costo computacional como si fuera el más completo.

De manera sintética, esta tesis de doctorado pretende estudiar la plausibilidad del uso de la técnica de óptica difusa para sistemas difusivos que contienen regiones localizadas donde la aproximación difusiva no es válida, como lo son los quistes en mamas. La importancia de este estudio no radica sólo en la detección de este tipo de alteraciones, sino además en el ajuste y calibración de esta técnica de diagnóstico por imágenes, pretendiendo incluir todos los posibles casos de estudio reales, donde pueden presentarse alteraciones de diferentes características ópticas; introduciéndose en un tipo de estudio poco tratado [18–20, 24–26], contribuyendo así al desarrollo de técnicas ópticas, enmarcado dentro del proyecto general del grupo de investigación donde se desarrolla el presente trabajo.

A continuación se presentan los modelos que se utilizan para el transporte de la luz en medios biológicos (Capítulo 2), las técnicas experimentales empleadas (Capítulo 3), los resultados y correspondiente análisis (Capítulo 4) y las principales conclusiones (Capítulo 5).

Capítulo 2

Consideraciones teóricas

En este capítulo se desarrollan las principales consideraciones teóricas para el estudio de la propagación de la luz en medios biológicos. En especial se pretende determinar qué se conoce como medio difusivo o turbio, la definición de las propiedades ópticas que deben considerarse, las posibles geometrías de medición y los modelos teóricos más utilizados para tratar con la propagación de la luz en los medios de interés. Se describe la principal aproximación utilizada en medios biológicos, conocida como aproximación difusiva y a modo de ejemplo, algunos modelos alternativos o complementarios, que tienen menos restricciones sobre las condiciones que deben satisfacerse, pero cuya complejidad matemática es mucho mayor. Se describe además la metodología de error de modelo que es la que interesa aplicar en la reconstrucción 3D de los medios particulares que se tratan en esta tesis.

Los *medios turbios* o difusivos son aquellos donde la propagación de la radiación ocurre bajo un régimen difusivo, es decir, dominado por procesos de múltiple scattering, donde los fotones sufren muchos eventos de scattering antes de ser detectados. Las soluciones teóricas describen cómo la energía se propaga a través de dicho medio turbio en donde la interacción radiación-materia puede ser modelada principalmente por los fenómenos de absorción y scattering elástico. La interacción debida a la absorción causa que los fotones “desaparezcan”, y la interacción debido al scattering defleca los fotones en nuevas direcciones de propagación, pero la energía y, por lo tanto, la longitud de onda y la frecuencia de los fotones dispersados permanecen iguales. El medio turbio se comporta como un medio aleatorio, donde la amplitud y la fase de la onda de propagación fluctúa

azarosamente en el tiempo y el espacio.

Más específicamente, la absorción es un fenómeno relacionado con la excitación de bandas de moléculas. Cuando un electrón absorbe un fotón y es llevado a un estado excitado, la relajación al estado base puede ocurrir mediante decaimientos no radiativos o por la emisión radiativa en otra longitud de onda. En este análisis se considera a los fotones absorbidos como perdidos para la propagación, en el sentido que predominan los procesos no radiativos. En cuanto al scattering, es originado por la interacción de los fotones con las heterogeneidades estructurales locales presentes en el material que sean de la escala de la longitud de onda propagante, conduciendo a variaciones del índice de refracción. Esta interacción entre el fotón y una molécula produce que el fotón se mueva en una dirección diferente, mientras que la molécula puede aumentar, mantener o disminuir su energía.

A continuación, se introducen en forma más detallada la definición de medio turbio y propiedades ópticas utilizadas en la descripción de la interacción de la luz con los medios difusivos, las geometrías de medición y fuentes de radiación, el marco principal de las teorías que describen la propagación de la luz en medios de interés biológico y la metodología de error de modelo, empleado para este trabajo.

2.1. Definición de medio turbio

Se dice que un medio es ópticamente turbio cuando la radiación que se propaga en su interior no lo hace de forma directa, sino que es continuamente dispersada en direcciones diferentes a la de incidencia, dominando así el múltiple scattering. Esto se debe a que el medio turbio se encuentra constituido por pequeños centros dispersores de posiciones aleatorias y, en muchos casos, variables en el tiempo.

Para la descripción de la propagación de la luz en un medio biológico deben considerarse, primeramente, las siguientes características:

- coeficiente de absorción, que equivale a la inversa del camino libre medio entre eventos sucesivos de absorción, es decir, $\mu_a = \frac{1}{l_a}$,
- coeficiente de scattering, que es equivalente a la inversa del camino libre medio entre

eventos sucesivos de scattering, $\mu_s = \frac{1}{l_s}$,

- función de fase, que describe la fracción de energía que incide en un dispersor en una dirección y es dispersada en otra,
- índice de refracción n , que se define como la velocidad de luz en el vacío sobre la velocidad de la luz en el medio.

El *coeficiente de absorción* μ_a describe la interacción de la luz con la materia debido a la absorción, y se define como la potencia absorbida por unidad de volumen sobre la potencia incidente por unidad de área, sus dimensiones se miden en unidades de distancia inversa (cm^{-1} o mm^{-1}).

Este coeficiente indica la probabilidad de que la luz sea absorbida en el medio. La absorción de la luz en medios biológicos depende fuertemente de la longitud de onda, ya que las diferentes moléculas que la componen, llamadas cromóforos, absorben en diferentes regiones del espectro. La mayor proporción de luz absorbida es convertida a calor, pero también cierta proporción puede ser reemitida como fluorescencia o ser utilizada para reacciones fotoquímicas. Entre 600 y 1000 nm la absorción en tejidos biológicos es relativamente baja (como se mencionó en el Capítulo 1), en la llamada ventana terapéutica o ventana óptica, Figura 1.1 [2, 10]. Por ejemplo, el agua, componente mayoritario de los tejidos, presenta un pico de absorción más allá de los 1100 nm, y la hemoglobina y deoxihemoglobina, disminuyen su absorción con el aumento de longitud de onda, presentando una zona de baja absorción a partir de los 600 nm, resultado así una región espectral de baja absorción, donde la luz puede penetrar los tejidos algunos centímetros.

Por su parte, la interacción debida a la dispersión se describe mediante el *coeficiente de scattering* μ_s y la *función de fase de scattering* $p(\hat{s}, \hat{s}')$. El primero está definido por la potencia dispersada por unidad de volumen dividida por la potencia incidente por unidad de área. La función de fase de scattering, o simplemente función de scattering, se define como la probabilidad de que un fotón viajando en dirección \hat{s} sea dispersado en un ángulo sólido unidad en la dirección \hat{s}' , y tiene unidades de sr^{-1} , como se esquematiza en la Figura 2.1. Considerando centros dispersores isotrópicos (partículas esféricas, o partículas no esféricas orientadas azarosamente), la función de scattering depende sólo de ángulo θ ,

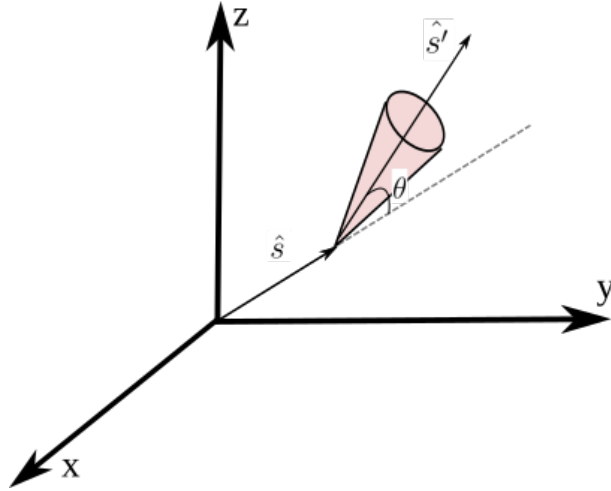


Figura 2.1: Direcciones incidente \hat{s} y dispersada \hat{s}' para un fotón sometido al scattering del medio.

es decir, del ángulo entre la dirección \hat{s} y la \hat{s}' . Es así que puede considerarse la siguiente normalización para la función de scattering:

$$\int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') d\Omega' = 2\pi \int_0^{2\pi} p(\theta) \sin \theta d\theta = 1. \quad (2.1)$$

Cuando la propagación de la luz está dominada por scattering múltiple, para caracterizar la función de scattering del medio es necesario un único número conocido como *factor de anisotropía* g , definido como el promedio del coseno del ángulo de scattering:

$$g = \langle \cos \theta \rangle = 2\pi \int_0^{2\pi} \cos \theta p(\theta) \sin \theta d\theta. \quad (2.2)$$

Por otro lado, la potencia total extraída por absorción o dispersión por unidad de volumen está descrita por el *coeficiente de extinción* μ_t , que se define como

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s. \quad (2.3)$$

Estos coeficientes, μ_t , μ_a y μ_s , como ya fuera mencionado, se miden en unidades de longitud inversa (mm^{-1} o cm^{-1}).

De su definición, puede derivarse que el coeficiente de extinción describe la atenuación debida a ambos procesos de absorción y de dispersión. En referencia a un haz de luz propagándose en dirección z , la fracción de potencia extraída por volumen en un elemento

de ancho dz es $\mu_t \Sigma dz \frac{P(z)}{\Sigma}$, donde Σ es la sección transversal del haz y $P(z)$ la potencia incidente. Así, la variación de potencia atravesando el elemento de volumen es,

$$dP(z) = -\mu_t(z)P(z)dz. \quad (2.4)$$

Integrando esta ecuación se obtiene la ley de Beer-Lambert,

$$P(z) = P_e \exp \left[\int_0^z \mu_t(z') dz' \right], \quad (2.5)$$

donde $P_e = P(z = 0)$ es la potencia emitida en $z = 0$. La fracción de potencia emitida $P(z)$ es también definida como la componente balística del haz. El factor exponencial en la ley de Beer-Lambert es el ancho óptico $\tau(z)$ del medio, que es adimensional y que para un medio homogéneo se define simplemente como $\tau(z) = \mu_t z$.

Mientras que la absorción depende de las biomoléculas que constituyen el tejido biológico, el scattering se debe a estructuras moleculares más grandes que producen variaciones espaciales del índice de refracción. Si bien los tejidos son medios heterogéneos que no están caracterizados por un único índice de refracción n , algunos como el tejido mamario, muestran estructuras que en promedio pueden considerarse como homogéneos y, por lo tanto, también su índice de refracción, tomando el valor promedio de sus componentes. Para los medios considerados en este trabajo se tiene, tal como lo usa la mayoría de los autores, que $n \approx 1.33 - 1.55$ [27] (dependiendo de los fantasmas considerados, $n = 1.33 - 1.4$ para los contruidos a base de agua y de $n = 1.55$ para aquellos fabricados con resinas).

Cuando el scattering es isótropo o cuasi-isótropo, el coeficiente de anisotropía g toma valores cercanos a 0, mientras que cuando éste toma valores cercanos a la unidad, indica que el scattering es fuertemente dirigido hacia adelante, que es precisamente el caso de los tejidos biológicos. Teniendo en cuenta la direccionalidad del scattering, puede definirse un nuevo coeficiente que es de particular interés definir para medios biológicos, llamado *coeficiente reducido de scattering*, como

$$\mu'_s = (1 - g)\mu_s. \quad (2.6)$$

Un *medio turbio* es aquel donde el régimen de transporte de luz es difusivo. Para ello, las condiciones que deben cumplirse son: **1)** $\mu_a/\mu'_s \lesssim 0.01$, **2)** el volumen del medio turbio

$\gtrsim (10l')^3$, con $l' = 1/(\mu_a + \mu'_s)$, y **3)** los fotones deben viajar caminos con longitud $\gtrsim 4l'$, y el número correspondiente de eventos de scattering debe ser $\gtrsim 4/(1 - g)$. [3]

Esta condición se cumple en la mayoría de los tejidos biológicos, pero existen casos, como lo son el fluido cerebro-espinal, el líquido sinovial, pulmones o alteraciones que pueden hallarse como lo son los quistes, cuyas características ópticas no cumplen con la condiciones de los tejidos ópticamente turbios, es decir, el régimen de transporte para estas regiones no es difusivo. [11, 12, 20, 24, 28, 29]

Los parámetros, μ_a y μ'_s son los de interés para este trabajo y son los que se desean obtener para caracterizar los medios bajo estudio.

2.2. Geometrías de medición. Fuentes y detectores.

Para estudiar los medios de interés es posible utilizar diferentes geometrías de medición, las más utilizadas se encuentran esquematizadas en la Figura 2.2. En el caso de *medio infinito* la fuente y el detector se encuentran inmersos en él, careciendo de condiciones de borde o de contorno; en el *medio semi-infinito* la fuente y el detector se colocan sobre una cara, el único contorno de dicho medio; y por último el caso de paralelepípedo o *bloque*, donde el medio se encuentra acotado por dos interfases, pudiéndose trabajar en el esquema de reflectancia, si se colocan fuente y detector de la misma cara, o en el esquema de transmitancia, si cada uno se coloca en cada uno de los contornos que lo delimitan. La primera geometría es el problema más sencillo de resolver, pero no tiene una aplicación real, ya que en la práctica no es posible implementarla, considerando que ésta es una técnica no invasiva. En la segunda, la luz entra al medio por la única cara libre, y parte es reflejada de forma difusa y colectada por la misma cara; esta geometría tiene aplicación cuando el espesor del medio estudiado es muy grande y esta es la única forma de explorar que se tiene, como es por ejemplo el caso de cuello o cerebro. La última geometría presenta dos caras delimitadoras, el caso real que representa es la compresión de la mama en un estudio tomográfico. Dado al interés de esta tesis, se elige ésta última como geometría de trabajo, empleándose en el arreglo de transmitancia.

Además de considerarse las diversas geometrías de medición, pueden utilizarse diferentes tipos de fuentes y de detectores, acorde a la fuente elegida. Según los diferentes

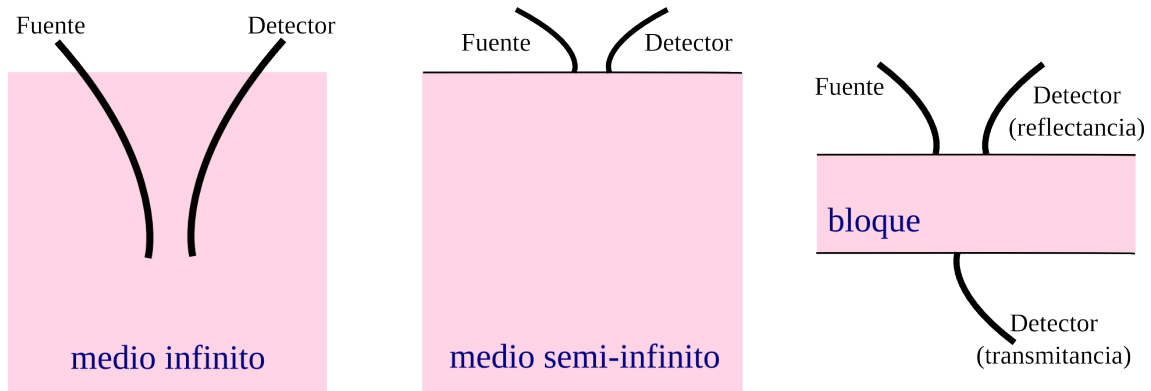


Figura 2.2: Geometrías de medición más utilizadas para experimentos de óptica biomédica.

esquemas de medición, los sistemas pueden ser resueltos en el tiempo (TR, *Time Resolved*), de onda continua (CW, *Continuous Wave*) o resueltos en el dominio de la frecuencias (FD, *Frequency Domain*).

En la Figura 2.3 se presenta a modo representativo para el caso de geometría de bloque los tres tipos de esquemas que pueden utilizarse, indicando la forma de la función intensidad de entrada y la salida, luego de atravesar el medio turbio.

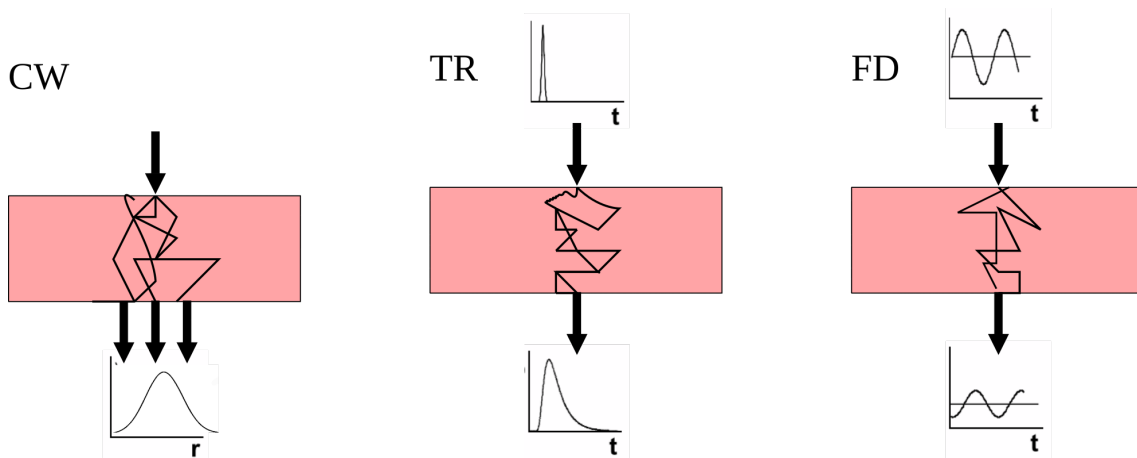


Figura 2.3: Medidas en transmitancia de los tres tipos de regímenes. Se indica a modo esquemático el pulso de entrada y la salida para cada caso, así como posibles trayectorias de los fotones en el medio.

El primero requiere una fuente de onda continua y un detector tipo cámara CCD o medidor de potencia. Este esquema tiene la desventaja de que la información que brinda acerca de las propiedades ópticas es acoplada, es decir, no se pueden obtener los valores de μ_a y μ'_s de manera independiente. Sin embargo, sirve para estudiar variaciones relativas de los mismos, determinando la presencia de inhomogeneidades localizadas en los medios

de interés, además de ser una técnica de bajo costo y de muy rápida implementación, demostrando que puede ser utilizada para una primera localización¹ [20,30].

Para el segundo caso, se usan fuentes pulsadas, que constan de un pulso corto, típicamente del orden de los picosegundos. Al ingresar al medio, este pulso sufre un ensanchamiento, del que puede extraerse información acerca de las propiedades ópticas de dicho medio en estudio. A diferencia de las fuentes continuas, tienen la ventaja de que éstas pueden obtenerse de manera independiente a partir del perfil temporal de la distribuciones de tiempo de vuelo de los fotones difundidos.

En el caso trabajar en el dominio de frecuencias, el pulso de entrada se encuentra modulado en amplitud y fase, éstas sufren un cambio y un corrimiento respectivamente, luego de atravesar el medio turbio, de los que pueden establecerse de manera independiente los coeficientes de absorción y de scattering del medio de interés.

Pueden vincularse los tres esquemas, en particular es posible comparar el resultado de integrar sobre el tiempo los pulsos de TR con los valores de intensidad de CW [2,20,30]. También, pueden conectarse los datos en el régimen resuelto en el tiempo con FD mediante una transformada de Fourier para pasar al dominio de frecuencias (es usual seleccionar amplitud y fase correspondientes a una frecuencia de 100MHz [31]).

En este trabajo se utiliza como fuente un láser pulsado en la longitud de onda de 785 nm de 50MHz de tasa de repetición y pulsos de 70ps de duración, que se emplea no sólo para el esquema de experimentos TR, sino además en el de CW, utilizando tiempos de integración que contiene un elevado número de pulsos, resultando equivalente al uso de una fuente continua.

2.3. Modelos de transporte de la luz en medios biológicos

La propagación de la luz en medios biológicos puede describirse a través de dos enfoques. El primero es mediante las ecuaciones de Maxwell, tratando el problema como la propagación de ondas en un medio donde las propiedades dieléctricas varían punto a punto, para lo que es necesario tener en cuenta la naturaleza estadística de esas fluc-

¹En el capítulo de Desarrollo Experimental, se amplía esta metodología.

tuaciones. A pesar de que utilizar esta teoría provee una descripción completa y puede considerarse como la fundamental, ya que incluye la totalidad de las posibles interacciones radiación-materia, su complejidad matemática es muy elevada y, por lo tanto, su aplicabilidad práctica es limitada. El segundo enfoque posible es a través de la ecuación de transferencia radiativa (RTE, *Radiative Transfer Equation*), que es un acercamiento heurístico, que no comienza con la ecuaciones de onda, sino que se desprende de un análisis de balance energético. Si bien carece de la rigurosidad matemática de la teoría analítica, tiene la ventaja de ser aplicable a una gran variedad de problemas prácticos, dando resultados extremadamente precisos, convirtiéndose en una descripción muy aceptada y la más utilizada en problemas de transporte de luz en medios biológicos [3,6].

Esta ecuación determina correctamente la propagación de la luz en los tejidos, teniendo en cuenta la absorción y los múltiples eventos de scattering debido a las heterogeneidades del medio en estudio, sin embargo no posee una solución analítica para geometrías arbitrarias, y los métodos numéricos son muy costosos computacionalmente debido al extenso número de variables involucradas. Es por esto que para resolverla suelen utilizarse modelos aproximados que son menos demandantes.

El modelo de aproximación más usado es la *aproximación difusiva* (DA, *Diffusive Approximation*). Éste supone que la propagación de luz se vuelve isotrópica debido al alto scattering, cuyo valor es aproximadamente dos órdenes de magnitud mayor que la absorción. Dada esta limitación, la DA falla en describir correctamente la propagación de la luz en regiones donde el scattering es bajo o nulo. Ejemplos de regiones de bajo scattering en DOT son el fluido cerebro-espinal, fluido sinovial en articulaciones y quistes en mamas. Para superar estas limitaciones, se han propuesto otras aproximaciones menos restrictivas sobre la RTE.

La teoría de transporte, o teoría de transporte radiativo, fue iniciada por Shuster en 1903. La ecuación básica diferencial que la define es llamada *ecuación de transferencia radiativa* y es equivalente a la ecuación de Boltzmann, usada en la teoría cinética de los gases y en la teoría de transporte de neutrones. Esta formulación es flexible y capaz de describir muchos fenómenos físicos, en ramas como la Astrofísica, Física de la Atmósfera, Biología Marina y Física Biológica. [3,6]

Para construir esta teoría, hay que definir primero las cantidades físicas básicas invo-

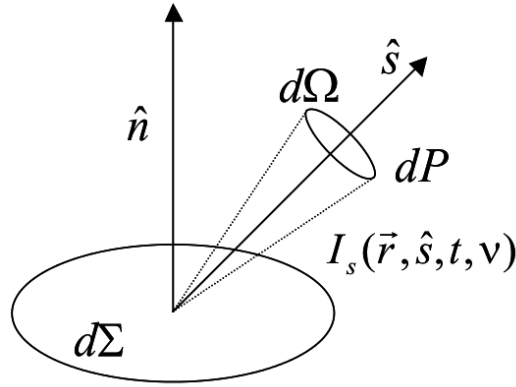


Figura 2.4: Relación entre la potencia dP y la radiancia espectral $I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu)$. Figura de Martelli et al. [3].

lucradas en ella. La intensidad específica espectral o radiancia espectral, $I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu)$, se define como la potencia promedio en la posición \bar{r} en el tiempo t , a través de una unidad de área orientada en la dirección \hat{s} , debida a fotones en una banda de frecuencia unidad centrada en ν , moviéndose en un ángulo sólido en torno a \hat{s} . Conociendo esta intensidad específica espectral es posible tener más información de los fotones moviéndose en el medio. Con referencia a la Figura 2.4, la potencia dP en el tiempo t que fluye a través de un ángulo sólido $d\Omega$ por un elemento de área $d\Sigma$, orientada según \hat{n} , en el punto \bar{r} , en el intervalo de frecuencias $(\nu, \nu + d\nu)$ está dado por

$$dP = I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu) |\hat{n} \cdot \hat{s}| d\Sigma d\Omega d\nu. \quad (2.7)$$

La radiancia espectral está relacionada con la densidad de energía de una manera sencilla. La energía dE que en un intervalo de tiempo dt cruza un elemento de área $d\Sigma$ orientado según \hat{s} por unidad de ángulo sólido y por unidad de frecuencia espectral, ocupa un volumen $dV = v dt d\Sigma$, con v la velocidad de la luz en el medio de estudio. La densidad de energía es

$$\frac{dE(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu)}{dV} = \frac{I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu) d\Sigma dt}{v dt d\Sigma} = \frac{I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu)}{v}. \quad (2.8)$$

Por lo tanto, la radiancia espectral es proporcional al número de fotones en el volumen unidad con frecuencias ν en el tiempo t moviéndose en dirección \hat{s} .

Si se trata con medios donde la frecuencia de radiación no cambia durante la propagación, que son precisamente el tipo de medios de interés de este estudio, considerando una radiación cuasi-monocromática, podemos usar la radiancia o intensidad específica $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$, con unidades de $\text{W m}^{-2}\text{sr}^{-1}$, que se define como la integral de $I_s(\bar{r}, \hat{s}, t, \nu)$ en un rango pequeño de frecuencias.²

La tasa de fluencia, o irradiancia o simplemente fluencia, $\Phi(\bar{r}, t)$, se obtiene integrando la radiancia en todo el ángulo sólido, como

$$\Phi(\bar{r}, t) = \int_{4\pi} I(\bar{r}, \hat{s}, t) d\Omega, \quad (2.9)$$

que tiene unidades de W m^{-2} . La cantidad $u(\bar{r}, t) = \Phi(\bar{r}, t)/v$, con unidades de J m^{-3} , representa la densidad de energía en la posición \bar{r} en el tiempo t y la cantidad $u(\bar{r}, t)/h\nu$ es la densidad fotónica. Por lo tanto, la fluencia es proporcional al número de fotones en el volumen unidad, sin importar la dirección del movimiento.³ La cantidad $\Phi(\bar{r}, t)/4\pi$, es decir, la fluencia dividida por el ángulo sólido completo, representa la radiancia promedio.

Otra cantidad útil en la descripción de la propagación de la luz, es el vector flujo, definido como

$$\bar{J}(\bar{r}, t) = \int_{4\pi} I(\bar{r}, \hat{s}, t) \hat{s} d\Omega, \quad (2.10)$$

que representa la cantidad y dirección de flujo neto de potencia.

Hasta aquí se ha considerado la variable t , es decir que se ha presentado la teoría contemplando el esquema que varía con el tiempo, con fuentes pulsadas. En el caso de onda continua, donde la radiancia, la fluencia y el flujo no dependen de t , se los puede considerar directamente como $I(\bar{r}, \hat{s})$, $\Phi(\bar{r})$ y $\bar{J}(\bar{r})$.

La radiación que incide en un medio es parcialmente absorbida o dispersada. Si $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$ es la radiancia incidente, la fracción de potencia extraída de una fracción de elemento de volumen de ancho dS orientado según la dirección \hat{s} está dado por $\mu_t I(\bar{r}, \hat{s}, t) dS$. De manera similar, la fracción de potencia re-emitida en un ángulo sólido $d\Omega'$ en torno a una

²Para medir la radiancia $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$ se debe colocar un detector de área pequeña campo pequeño en la posición \bar{r} orientado en la dirección $-\hat{s}$.

³Para medir la fluencia, se necesita un detector capaz de coleccionar fotones con la misma eficiencia en todo el ángulo sólido.

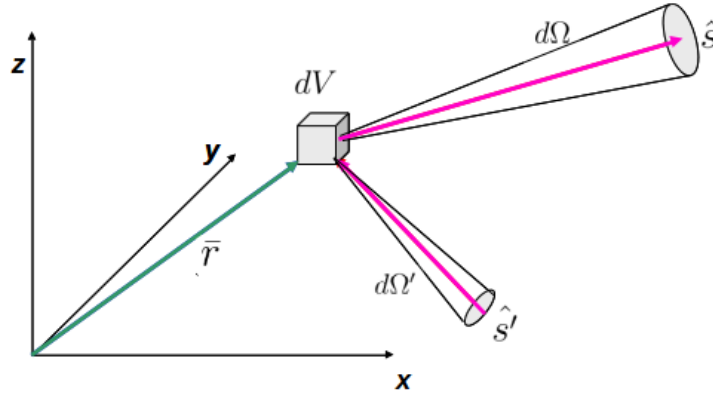


Figura 2.5: Esquema referencia para los términos de la RTE.

dirección \hat{s}' debido a la dispersión es $\mu_s I(\bar{r}, \hat{s}, t) p(\hat{s}, \hat{s}') dS d\Omega'$, y la fracción de potencia total absorbida por unidad de volumen es $\mu_a \Phi(\bar{r}, t)$.

Una vez definidas las cantidades importantes de la teoría de transporte, es posible escribir la ecuación a la que se quiere llegar. La ecuación de transferencia radiativa es una ecuación integro-diferencial que representa el balance de energía para la propagación de la luz a través de un elemento de volumen de un medio absorbente y dispersor. Puede obtenerse haciendo el balance de los mecanismos por los cuales la radiancia a una dada longitud de onda, es decir, $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$ puede aumentar o disminuir dentro de un volumen infinitesimal arbitrario del medio en estudio. En el caso más general dependiente del tiempo, la RTE puede escribirse como:

$$\frac{1}{v} \frac{\partial I(\bar{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot [\hat{s} I(\bar{r}, \hat{s}, t)] + \mu_t I(\bar{r}, \hat{s}, t) = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}', t) d\Omega' + \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t), \quad (2.11)$$

donde v es la velocidad de la luz en el medio, $\epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t)$ es el término fuente, que es la potencia emitida en el tiempo t por unidad de volumen y de ángulo sólido a lo largo de la dirección \hat{s} , y $d\Omega'$ es el elemento de ángulo sólido en la dirección \hat{s}' . Considerando un elemento de volumen dV en la posición \bar{r} , como se esquematiza en la Figura 2.5, se puede identificar cada término de la ecuación 2.11:

- $\frac{1}{v} \frac{\partial I(\bar{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} dV d\Omega dt$ representa el cambio temporal total de energía, que se propaga

a lo largo de \hat{s} en el elemento de volumen dV , en el ángulo sólido $d\Omega$ en dt . Es proporcional a la variación temporal total del número de fotones moviéndose en dV , $d\Omega$ y dt .

- $\nabla \cdot [\hat{s}I(\bar{r}, \hat{s}, t)] dV d\Omega dt = \hat{s} \cdot [\nabla I(\bar{r}, \hat{s}, t)] dV d\Omega dt$ representa el flujo de energía neto que se propaga a lo largo de $d\hat{s}$ a través del volumen dV en el ángulo $d\Omega$ en dt . El término $\hat{s} \cdot [\nabla I(\bar{r}, \hat{s}, t)]$ es usualmente utilizado como $\frac{\partial I(\bar{r}, \hat{s}, t)}{\partial s}$.
- $\mu_t I(\bar{r}, \hat{s}, t) dV d\Omega dt$ representa la fracción de energía propagándose en la dirección \hat{s} dentro de dV , $d\Omega$ y dt , debido a los fenómenos de scattering y absorción.
- $\mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}', t) d\Omega' dV d\Omega dt$ representa la energía que viene de la dirección \hat{s}' que dentro de dV , $d\Omega$ y dt es dispersada en la dirección \hat{s} .
- $\epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) dV d\Omega dt$ representa la energía generada a lo largo de \hat{s} en $d\Omega$ y dt por fuentes internas en dV .

En el caso de fuentes continuas, la RTE es

$$\nabla \cdot [\hat{s}I(\bar{r}, \hat{s}) + \mu_t I(\bar{r}, \hat{s})] = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}') d\Omega' + \epsilon(\bar{r}, \hat{s}). \quad (2.12)$$

Cuando el scattering se considera simétrico, que es el caso de estos medios, la función de fase $p(\hat{s}, \hat{s}')$ se convierte en una función que sólo depende del ángulo θ entre la dirección del fotón incidente y su dirección una vez dispersado. Para esta función de fase, una expresión muy aceptada es la función de Henyey-Greenstein [6], de la forma

$$p(\hat{s}, \hat{s}') = p(\theta) = \frac{1 - g^2}{4\pi (1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}. \quad (2.13)$$

Para encontrar la solución de la ecuación 2.11, se puede seguir el método de la función de Green, que puede utilizarse para diferentes distribuciones de fuentes y todo tipo de condiciones de contorno. Así, la solución de cualquier situación puede construirse con una superposición lineal de las diferentes funciones solución. Supongamos el término fuente como una función delta de Dirac, es decir,

$$\epsilon(\bar{r}, \hat{s}, y) = \delta^3(\bar{r} - \bar{r}') \delta(\hat{s} - \hat{s}') \delta(t - t'). \quad (2.14)$$

La solución dependiente de tiempo de la ecuación 2.11 representa la función de Green de este problema. Como la fuente puede representarse como la superposición de fuentes elementos delta de Dirac, la solución de la ecuación RTE será la superposición de las soluciones de cada fuente.

La solución genérica a la ecuación 2.11 puede representarse como la solución integral, donde la función de Green se multiplica por la distribución real angular, espacial y temporal de la fuente, e integrando sobre todo el dominio angular, espacial y temporal,

$$I(\bar{r}, \hat{s}, t) = \int_V \int_{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} I(\bar{r}, \bar{r}', \hat{s}, \hat{s}', t, t') \epsilon(\bar{r}', \hat{s}', t') dV' d\Omega' dt', \quad (2.15)$$

donde $I(\bar{r}, \bar{r}', \hat{s}, \hat{s}', t, t')$ indica la función de Green de la ecuación 2.11, es decir su solución cuando el término fuente es de la forma indicada en la ecuación 2.14, y donde $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$ es la solución del término fuente $\epsilon(\bar{r}', \hat{s}', t')$. La función de Green dependiente del tiempo se denota también como “Time Point Spread Function” (TPSF).

Para el caso de onda continua, ecuación 2.12, donde el término fuente puede escribirse como $\epsilon(\bar{r}, \hat{s}) = \delta^3(\bar{r} - \bar{r}')\delta(\hat{s} - \hat{s}')$, la solución es:

$$\begin{aligned} I(\bar{r}, \bar{r}', \hat{s}, \hat{s}') &= \int_V \int_{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} I(\bar{r}, \bar{r}'', \hat{s}, \hat{s}'', t, t'') \delta^3(\bar{r}'' - \bar{r}) \delta(\hat{s}'' - \hat{s}) dV'' d\Omega'' dt'' \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} I(\bar{r}, \bar{r}', \hat{s}, \hat{s}', t, t') dt'' = \int_{-\infty}^{\infty} I(\bar{r}, \bar{r}', \hat{s}, \hat{s}', t, t') dt. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Además del dominio temporal, también puede trabajarse en el dominio de la frecuencias, vinculándose ambos análisis mediante la transformada de Fourier. La versión de la RTE en el dominio de la frecuencias es

$$\frac{i\omega}{c} I(\bar{r}, \hat{s}) + \hat{s} \cdot \nabla I(\bar{r}, \hat{s}) + (\mu_s + \mu_a) I(\bar{r}, \hat{s}) = \mu_s \int_V p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}') d\hat{s}' + q(\bar{r}, \hat{s}), \quad (2.17)$$

donde ω es la frecuencia de modulación de la señal de entrada.

En general, para el problema de tomografía óptica difusa o DOT, se toma como condición de contorno aquella que supone que ningún fotón viaja en la dirección hacia adentro del contorno C del volumen considerado, excepto en la posición de la fuente ε_j contenida

en el contorno, es decir,

$$I(\bar{r}, \hat{s}) = \begin{cases} I_0(\bar{r}, \hat{s}), & \bar{r} \in \varepsilon_j, \quad \hat{s} \cdot \hat{n} < 0 \\ 0, & \bar{r} \in C \setminus \varepsilon_j, \quad \hat{s} \cdot \hat{n} < 0 \end{cases} \quad (2.18)$$

Si bien la RTE, ecuación 2.11, determina correctamente la propagación de la luz en tejidos biológicos, teniendo en cuenta la absorción y los múltiples eventos de scattering debido a las inhomogeneidades del medio en estudio, no posee una solución analítica para geometrías arbitrarias, por lo que suelen basarse en modelos numéricos o en aproximaciones teniendo en cuenta diferentes características de los medios estudiados.

2.3.1. Aproximación difusiva

La aproximación difusiva o DA es la aproximación que se realiza sobre la RTE es la más utilizada en el problema de DOT y es válida para medios donde domina el múltiple scattering, como es el caso de la mayoría de los tejidos blandos. La ecuación que se emplea es de tipo parabólica diferencial-parcial y se desprende de realizar un desarrollo en armónicos esféricos de la radiancia. En el caso más general, se utilizan dos suposiciones simplificadoras. La primera es que la radiancia dentro del medio es casi isotrópica. La intensidad difusa $I(\bar{r}, \hat{s}, t)$ se aproxima por los primeros dos términos de la expansión en serie en esféricos armónicos, es decir, los términos isotrópicos y linealmente anisotrópico:

$$I(\bar{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{4\pi} \Phi(\bar{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \bar{J}(\bar{r}, t) \cdot \hat{s}. \quad (2.19)$$

Esta expansión en esféricos armónicos truncada en el segundo término se llama aproximación P_1 . La ecuación 2.19 es una buena aproximación de la radiancia cuando los órdenes superiores de la expansión en esféricos armónicos son despreciables, lo que es usualmente cierto cuando el segundo término de la expansión es pequeño comparado con el primero, es decir, $3 \bar{J}(\bar{r}, t) \cdot \hat{s} \ll \Phi(\bar{r}, t)$.

La segunda suposición que se hace es que la variación temporal del vector flujo $\bar{J}(\bar{r}, t)$ en el tiempo $\Delta t = 1/(v\mu'_s)$ es despreciable respecto al vector en si mismo, es decir,

$$\frac{1}{v\mu'_s} \left| \frac{\partial \bar{J}(\bar{r}, t)}{\partial t} \right| \ll |\bar{J}(\bar{r}, t)|. \quad (2.20)$$

Esto significa que se suponen variaciones lentas del flujo.

En el caso de fuentes continuas, la aproximación difusiva es simplemente la expansión en esféricos armónicos de la radiancia:

$$I(\bar{r}, \hat{s}) = \frac{1}{4\pi} \Phi(\bar{r}) + \frac{3}{4\pi} \bar{J}(\bar{r}) \cdot \hat{s}. \quad (2.21)$$

En general, estas condiciones dadas por las ecuaciones 2.19, 2.20 y 2.21, se cumplen cuando los fotones sufren muchos eventos de scattering, ya que este fenómeno tiende a hacer azarosa la dirección de propagación de la luz. Por el contrario, la absorción tiende a obstruir el régimen difusivo, ya que este proceso extingue selectivamente a los fotones con largos caminos, consecuentemente, en los medios que son fuertemente absorbentes sólo algunos fotones que hayan sufrido pocos eventos de scattering no serán absorbidos.

Para derivar la ecuación de difusión (DE, *Diffusive Equation*), se integra la RTE (ecuación 2.11) en todas las direcciones, de la siguiente manera

$$\begin{aligned} & \int_{4\pi} \left\{ \frac{\partial}{v\partial t} I(\bar{r}, \hat{s}, t) + \nabla \cdot [\hat{s} I(\bar{r}, \hat{s}, t)] + \mu_t I(\bar{r}, \hat{s}, t) \right\} d\Omega \\ &= \int_{4\pi} \left[\mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}', t) d\Omega' + \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) \right] d\Omega. \end{aligned} \quad (2.22)$$

De esta ecuación, intercambiando el orden de las derivadas e integrales y el orden de integración, es posible obtener la ecuación de continuidad sin utilizar ninguna suposición simplificadora,

$$\frac{\partial}{v\partial t} \Phi(\bar{r}, t) + \nabla \cdot \bar{J}(\bar{r}, t) + \mu_a \Phi(\bar{r}, t) = \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) d\Omega. \quad (2.23)$$

Para obtener la DE, el vector flujo debe ser expresado como función de la tasa de fluencia. Para ello se multiplica a la ecuación 2.11 por el vector \hat{s} y se le integra en todas las direcciones como sigue:

$$\begin{aligned}
& \int_{4\pi} \left\{ \frac{\partial}{v\partial} I(\bar{r}, \hat{s}, t) + \nabla \cdot [\hat{s} I(\bar{r}, \hat{s}, t)] + \mu_t I(\bar{r}, \hat{s}, t) \right\} \hat{s} d\Omega \\
&= \int_{4\pi} \left[\mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') I(\bar{r}, \hat{s}', t) d\Omega' + \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) \right] \hat{s} d\Omega.
\end{aligned} \tag{2.24}$$

De la ecuación 2.24 y haciendo uso de las aproximaciones 2.19 y 2.20, se obtiene la ley de Fick

$$\bar{J}(\bar{r}, t) = -D \left[\nabla \Phi(\bar{r}, t) - 3 \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{r}, t) \right], \tag{2.25}$$

donde D es el coeficiente de difusión definido por

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}. \tag{2.26}$$

Para medios sin fuentes externas, la ley de Fick se reduce a $\bar{J}(\bar{r}, t) = -D \nabla \Phi(\bar{r}, t)$, que es la expresión para el flujo utilizada dentro de un medio difusivo.

La interpretación física de esta ley es que los fotones tienden a migrar hacia aquellas regiones del medio donde la densidad fotónica es menor. Reemplazando la ecuación 2.25 en la ecuación de continuidad 2.23, se obtiene la DE dependiente del tiempo

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{v\partial t} \Phi(\bar{r}, t) - \nabla \cdot \left\{ D \left[\nabla \Phi(\bar{r}, t) - 3 \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) \hat{s} d\Omega \right] \right\} + \mu_a \Phi(\bar{r}, t) \\
= \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) d\Omega,
\end{aligned} \tag{2.27}$$

que puede reescribirse como

$$\left[\frac{1}{v} \frac{\partial}{\partial t} - \nabla \cdot (D \nabla) + \mu_a \right] \Phi(\bar{r}, t) = q_0(\bar{r}, t), \tag{2.28}$$

donde q_0 es el término fuente y tiene la forma

$$q_0(\bar{r}, t) = \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) d\Omega - 3 \nabla \cdot \left[D \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) \hat{s} d\Omega \right] = 4\pi \epsilon(\bar{r}, t). \tag{2.29}$$

Para un medio homogéneo, la DE se reduce a

$$\left(\frac{1}{v}\frac{\partial}{\partial t} - D\nabla^2 + \mu_a\right)\Phi(\bar{r}, t) = q_0(\bar{r}, t). \quad (2.30)$$

Para un fuente isotrópica, el término fuente toma la forma

$$q_0(\bar{r}, t) = \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}, t) d\Omega = 4\pi\epsilon(\bar{r}, t). \quad (2.31)$$

La ecuación 2.28 muestra que en el régimen difusivo, la migración de los fotones está completamente descrita por los coeficientes de absorción y de scattering reducido, por lo tanto no es necesario conocer detalladamente la función de fase, y alcanza con conocer el factor de anisotropía g . En general, se considera que $g = 0.8$ para los tejidos biológicos [4,6] ya que el scattering es principalmente dirigido hacia adelante.

Para el caso de fuentes continuas, la ecuación de continuidad toma la forma

$$\nabla \cdot \bar{J}(\bar{r}) + \mu_a\Phi(\bar{r}) = \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}) d\Omega. \quad (2.32)$$

Dado que el término $\mu_a\Phi(\bar{r})$ representa la potencia total absorbida. Esta ecuación tiene una interpretación directa, el flujo saliente por unidad de volumen es igual a la potencia generada menos la potencia absorbida.

La ley de Fick para fuentes de onda continua toma la forma

$$\bar{J}(\bar{r}) = -D \left[\nabla\Phi(\bar{r}) - 3 \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}) \hat{s} d\Omega \right], \quad (2.33)$$

y la DE para un medio homogéneo con fuentes isotrópicas es

$$(-D\nabla^2 + \mu_a)\Phi(\bar{r}) = q_0, \quad (2.34)$$

con el término fuente $q_0 = \int_{4\pi} \epsilon(\bar{r}, \hat{s}) d\Omega = 4\pi\epsilon(\bar{r})$.

En el dominio de las frecuencias, la DE tiene la forma [19]

$$-\nabla \cdot D\nabla\Phi(\bar{r}) + \mu_a\Phi(\bar{r}) + \frac{i\omega}{c}\Phi(\bar{r}) = q_0(\bar{r}). \quad (2.35)$$

Esta ecuación difusiva es sólo válida para medios donde el scattering es mucho mayor que la absorción, lo cual es cierto para la mayoría de los tejidos biológicos en las longitudes

de onda pertenecientes a la ventana terapéutica, es decir, que debe cumplirse la condición $\mu_a \leq 0.01\mu'_s$ [3].

2.3.1.1. Trayectoria de los fotones

En un medio difusivo, para cualquier tipo de fuente, se encuentra que la mayor probabilidad de caminos de los fotones entre la fuente y el detector está confinada en un región en forma de huso o de banana [32]. Cuando el medio es homogéneo, o con inhomogeneidades pequeñas y localizadas, esta distribución tiene la forma del tipo gaussiana y su forma puede observarse en la Figura 2.6. Ésta varía rápidamente cerca de la fuente y el detector, pero es relativamente constante en el centro. Esto causa un ensanchamiento espacialmente dependiente de la proyección de las imágenes a través del medio difusivo.

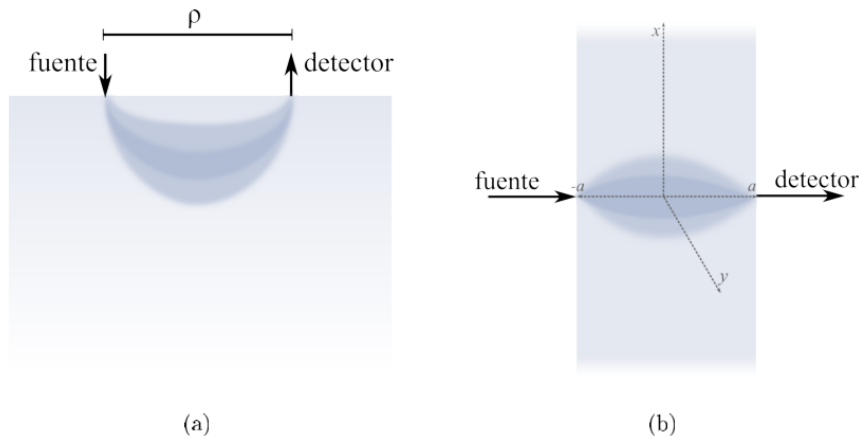


Figura 2.6: Figura de caminos más probables en un medio difusivo, (a) geometría de reflexión y (b) geometría de transmisión [7].

Aún así, el perfil transversal será siempre gaussiano, aunque con diferentes anchos. De existir alguna inhomogeneidad, dependiendo de su posición, variará la cantidad de fotones que la intercepta, pudiendo causar un ensanchamiento a la salida o borroneado de la imagen.

2.3.2. Otros modelos para el transporte de la luz

A modo de ejemplo, se presentan en esta sección algunos de los enfoques alternativos a la DA que se emplean para tener en cuenta regiones o volúmenes donde ésta no

es válida y que modelan el comportamiento de la luz en ellas [1, 11, 12, 24, 28]. Existen diferentes modelos basados en la RTE, en métodos de Monte Carlo, en órdenes más altos siguiendo el esquema de la aproximación difusiva, éstos permiten obtener una descripción más exacta de la propagación de luz en los medios mencionados, brindando una solución más precisa al problema de la DOT, contemplándose no sólo regiones con regímenes difusivos, sino además regiones de bajo y nulo coeficiente de scattering.

En muchas situaciones prácticas dichas zonas no difusivas, o de bajo coeficiente de scattering, son inclusiones embebidas en medios altamente difusivos y sus tamaños son pequeños comparados con las dimensiones del medio donde están inmersos. Bajo estas condiciones es posible tratar estas zonas como si fueran una perturbación en un dominio altamente difusivo, usando el modelo de DA para reconstruir en forma aproximada la distribución de las propiedades ópticas [12].

Existen además investigaciones realizadas usando modelos numéricos [33–36], que han sido orientadas a simular regiones de fluidos cerebro-espinal y otras, como inclusiones no difusivas tales como quistes o implantes salinos en mamas, tales como la desarrollada por Xu entre otros [11, 25, 37, 38].

A continuación, se presentan a modo de ejemplo algunos de los modelos que se emplean para tratar el transporte de la luz en medios biológicos que son menos restrictivos que la DA respecto de las condiciones que deben cumplirse, pero que son más demandantes en cuanto a la solución (son computacionalmente más costosos).

Un ejemplo de modelo utilizado es el de *Órdenes superiores de esféricos armónicos*. Dado que la aproximación en esféricos armónicos a primer orden sólo sirve para regiones de alto scattering y absorción relativamente baja, falla en modelar el transporte de la luz en regiones claras, como quistes, o en regiones altamente absorbentes, como pueden ser hematomas. Una de las posibles soluciones es utilizar este desarrollo con más altos órdenes para su correcto modelado. El desarrollo a orden tres de la DE, puede obtenerse sin las suposiciones que deben hacerse sobre la RTE para llegar a la ecuación de difusión. Además, dado que la ecuación de difusión a tercer orden son ecuaciones diferenciales tipo hiperbólicas, pueden proveer soluciones más estables que las de primer orden tipo parabólicas al problema inverso [39]. En particular, este desarrollo en órdenes mayores soluciona los efectos de las condiciones de contorno cuando los volúmenes de exploración

son pequeños; además, cuando la condición de la DA de $\mu_a/\mu'_s \ll 1$ no se satisface, la teoría a primer orden sobrestima los efectos de absorción, y predice decaimientos mucho mayores para la densidad fotones que en la teoría de órdenes mayores, este comportamiento se halla tanto para medios homogéneos como para heterogéneos [40].

Las ecuaciones de tercer orden derivadas de la RTE, para el caso de onda continua, es decir, independiente del tiempo, pueden escribirse como [39]

$$\begin{aligned} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla \Phi^{(1)}(\bar{r}) - \mu_a(\bar{r}) \Phi^{(1)}(\bar{r}) - \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla \Phi^{(2)}(\bar{r}) + \\ 6 \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_1 \Phi^{(3)}(\bar{r}) + 6 \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_2 \Phi^{(4)}(\bar{r}) = -S(\bar{r}). \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$\begin{aligned} -\nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla \Phi^{(1)}(\bar{r}) + \frac{25}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla \Phi^{(2)}(\bar{r}) - 5\mu'_t(\bar{r}) \Phi^2(\bar{r}) - \\ \frac{60}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_1 \Phi^{(3)} - \frac{60}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) \bar{r} \nabla \Phi^{(4)}(\bar{r}) = 0. \end{aligned} \quad (2.37)$$

$$\nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_1 \Phi^{(1)}(\bar{r}) - \frac{10}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_1 \Phi^{(2)}(\bar{r}) + \frac{90}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) - 10\mu'_t(\bar{r}) \Phi^{(3)}(\bar{r}). \quad (2.38)$$

$$\frac{1}{2} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_2 \Phi^{(1)}(\bar{r}) - \frac{5}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) \nabla_2 \Phi^{(2)}(\bar{r}) + \frac{45}{7} \nabla \cdot D(\bar{r}) - 5\mu'_t(\bar{r}) \Phi^{(3)}(\bar{r}). \quad (2.39)$$

Con,

$$\nabla = \hat{x} \frac{\partial}{\partial x} + \hat{y} \frac{\partial}{\partial y}, \quad \nabla_1 = \hat{x} \frac{\partial}{\partial x} - \hat{y} \frac{\partial}{\partial y}, \quad \nabla_2 = \hat{x} \frac{\partial}{\partial x} + \hat{y} \frac{\partial}{\partial y}.$$

Donde $\Phi^{(1)}$, $\Phi^{(2)}$, $\Phi^{(3)}$ y $\Phi^{(4)}$ son las primeras cuatro componentes de la expansión en esféricos armónicos de la radiancia, donde la primer componente $\Phi^{(1)}$ es la densidad fotónica difusa promedio μ_a el coeficiente de absorción, $\mu'_t = \mu_a + \mu'_s$, $D = 1/\mu'_t$ el coeficiente de difusión, S es el término fuente.

Una variación a la aproximación de esféricos armónicos es el desarrollo en esféricos armónicos simplificado, en donde se reduce considerablemente la complejidad de estas ecuaciones, que si contemplan zonas donde no se cumple la DA, son complejas de resolver computacionalmente y el número de ecuaciones crece con el orden de aproximación N como $(N + 1)^2$ [41]. En el caso de orden 3, la aproximación simplificada de armónicos esféricos tiene la forma [42]

$$-\nabla \cdot \frac{1}{3\mu_{a1}(\bar{r})} \nabla \Phi_1(\bar{r}) + \mu_a(\bar{r})\Phi_1(\bar{r}) - \frac{2}{3}\mu_a(\bar{r})\Phi_2(\bar{r}) = q(\bar{r}) \quad (2.40)$$

$$-\frac{2}{3}\mu_a(\bar{r})\Phi_1(\bar{r}) - \nabla \cdot \frac{1}{7\mu_{a3}(\bar{r})} \nabla \Phi_2(\bar{r}) + \left(\frac{4}{9}\mu_a(\bar{r}) + \frac{5}{9}\mu_{a2}(\bar{r}) \right) \Phi_2(\bar{r}) = -\frac{2}{3}q(\bar{r}). \quad (2.41)$$

Esta aproximación tiene algunas ventajas, además de reducir el número de ecuaciones a resolver, evita la complejidad de las derivadas parciales mixtas, también considera correcciones de la DA, y sus soluciones pueden obtenerse con programas de ajuste estándar de difusión. La desventaja que presentan es que cuando $N \rightarrow \infty$ no se obtiene la solución exacta de la RTE, como si se obtiene en el caso de los esféricos armónicos.

Otra teoría utilizada en el tipo de problema tratado en esta tesis es la *Teoría de radiosidad*. Radiosidad es el nombre de una técnica del área de simulaciones de imágenes computacionales que permite definir la irradiancia sobre una superficie desde una fuente de luz, desde un punto en otra superficie a una distancia \bar{r} en un ángulo θ_2 , como se ilustra en la Figura 2.7. Supongamos que se desea calcular la irradiancia sobre la superficie 2 en el punto q , $\Gamma_2^i(q)$ debido a una fuente localizada en la superficie 1. Ésta, en una superficie dA , puede obtenerse integrando la superficie A_1 como [43]

$$\Gamma_2^i(q) = \int \int_{A_1} \frac{I_1(o, \hat{r}) \cos(\theta_1) \cos(\theta_2)}{|r|_2} dA_1. \quad (2.42)$$

Cuando se trata de una capa clara, con un coeficiente de absorción μ_a , la expresión puede modificarse simplemente a la forma

$$\Gamma_2^i(q) = \int \int_{A_1} \frac{I_1(o, \hat{r}) \cos(\theta_1) \cos(\theta_2)}{|r|_2} \exp(-|\bar{r}|\mu_a) dA_1 \quad (2.43)$$

Para utilizar este modelo, como se desprende de la ecuación la irradiancia emergente de la superficie 1, I_1 debe ser conocida; por ello, ésta teoría suele acoplarse con otra.

Otra alternativa para superar las limitaciones de la aproximación difusiva son los *Modelos híbridos*, que combinan más de una teoría para modelar el transporte de la luz en medios biológicos. En general, estos modelos pueden aplicarse dividiendo el dominio de estudio Ω dos subconjuntos separados Ω_1 y Ω_2 . En cada uno se modela el transporte de luz con diferentes propuestas, ya que en uno de ellos domina el scattering, como en la

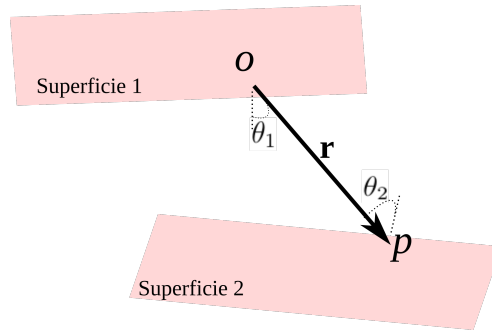


Figura 2.7: Representación para ilustrar la técnica de radiosidad.

mayoría de los tejidos biológicos y por lo general cumple con la aproximación difusiva, y el otro subdominio se caracteriza por ser poco o nada difusivo. Estos modelos son acoplados a través de una condición de contorno dada por la interfase Γ .

Se encuentran en la literatura la combinación de la aproximación difusiva en zonas donde dispersión es alta, combinada con teoría de RTE en las regiones donde no domina el scattering [19,44,45]. En estos trabajos los autores evalúan un sistema de reconstrucción de DOT en simulaciones numéricas utilizando un modelo acoplando RTE-DA, simulando medios difusivos con inclusiones de bajo coeficiente de scattering de hasta dos órdenes de magnitud menos al fondo.

Otros autores utilizan la DA en conjunto con la teoría de radiosidad [24,25], empleando esta última en regiones vacías dentro de volúmenes de estudio difusivos, probándola además en simulaciones numéricas. También, se encuentra la combinación de la DA con órdenes mayores de esféricos armónicos [11,37,46]. Otros modelos híbridos acoplan radiosidad con armónicos esféricos [25,46].

Estos modelos híbridos presentan la desventaja de depender de información a priori de estos subdominios, que debe obtenerse de otras técnicas o de información anatómica [42,46].

2.3.3. Error de modelo

Este trabajo trata sobre la propagación de la luz NIR en medios difusivos con inhomogeneidades localizadas que no cumplen con las condiciones de la DA, es decir, que son poco y nada difusivas. Aún así, es posible analizarlos utilizando la aproximación difusiva

para modelar el transporte de la luz en todo el volumen del fantoma, pero compensando los errores de utilizar dicha aproximación en lugar de modelarlo con la RTE, que es la teoría más precisa para la descripción del transporte de luz, particularmente para las regiones de bajo o nulo scattering [18]. Ésto es precisamente en lo que se basa el *Error de modelo*, que además de ser utilizado para corregir errores en la utilización de modelos físicos inadecuados, puede emplearse para corregir errores de discretización de contornos físicos o de geometría [31, 47, 48]. Este método ha demostrado ser útil para su aplicación en tomografía óptica [19, 31, 48].

Para estudiar este método, se aplica la aproximación Bayesiana [19] para compensar las discrepancias de la aproximación difusiva en regiones del volumen de estudio cercanas a fuentes o en casos de subdominios de bajo o nulo scattering. Se utiliza la RTE como el modelo exacto de transporte de luz, y las muestras de error son construidos en base a las predicciones de modelos difusivos (DA) y de transferencia radiativa. Puede hacerse una breve descripción como sigue: sean $x(r)$ los parámetros ópticos e $y(r)$ las medidas, vectores finitos. En DOT, el modelo de ruido aditivo en el modelo de observación tiene la forma

$$y = A(x(r)) + e, \quad (2.44)$$

donde A es el modelo preciso que mapea la propiedades ópticas y e el ruido. Considérese los modelos directos de RTE y DA. En general, el parámetro $x(r)$ es aproximado a una base finita y la ecuación continua 2.44 es aproximada a una discreta de la forma:

$$y = A_h(x) + e, \quad (2.45)$$

donde x es el parámetro discretizado, $h > 0$ el parámetro de malla que controla el nivel de discretización, que se realiza para resolver el problema inverso. Así, si el modelo continuo puede discretizarse en un modelo de dimensión finita, el modelo discretizado es exacto dentro de la precisión de la medida, $x \mapsto A_\delta(x(r))$ e $y = A_\delta(x)$, con δ pequeño, el modelo de observación será:

$$y = A_h(x) + (A_\delta(x) - A_h(x)) + e = A_h(x) + \varepsilon(x) + e, \quad (2.46)$$

donde $A_h(x)$ es el modelo reducido, en este caso la DA, y $\varepsilon(x)$ el error de modelado. Bajo este esquema de aproximación de error, las reconstrucciones de baja dimensión DA son comparables a las de RTE. Por lo tanto es posible compensar el error de utilizar la DA en un esquema donde la RTE debe ser utilizada por las características ópticas de regiones presentes en el volumen de estudio.

Así, en un proceso de reconstrucción de propiedades ópticas de un volumen de estudio con condiciones ópticas que cumplen con las condiciones de DA, y que contiene regiones donde ésta no es válida, como es precisamente el caso real de mamas con quistes, es posible utilizar la corrección de modelo en la recuperación de las propiedades ópticas, en una reconstrucción del tipo tomográfica, es decir, una reconstrucción en tres dimensiones de las propiedades ópticas. Esto presenta la principal ventaja de reducir el costo computacional, utilizando la DA, que es una aproximación a primer orden, modelo mucho menos demandante. En este trabajo se emplea dicha metodología de error de modelo para tratar con este tipo de medios, como será desarrollado en los siguientes capítulos. Si bien es una metodología ya implementada por otros autores, sólo se encuentra evaluada en fantomas numéricos [18, 47], se testea aquí, por primera vez⁴, en medidas experimentales.

⁴Según el leal saber de la autora.

Capítulo 3

Desarrollo experimental

3.1. Consideraciones generales

Cualquiera sea la teoría que se utilice en los algoritmos de reconstrucción empleados para la evaluación de diferentes sistemas de medición, su desempeño debe probarse en fantasmas, cuyas propiedades ópticas son similares a las de los tejidos que representan y que se construyen de geometría y composiciones conocidas, y son comúnmente utilizados en el desarrollo, caracterización y calibración de los diferentes sistemas de formación de imágenes médicas.

La construcción de fantasmas para experimentos de óptica biomédica es aún un campo que se encuentra en crecimiento y desarrollo [14,15,20,49–51]. Son de especial interés para su fabricación las propiedades ópticas, por lo que se construyen con un agente que sea capaz de reproducir el coeficiente de scattering y otro agente que reproduzca el coeficiente de absorción.

Existen diferentes materiales que pueden emplearse con el objetivo de recrear la geometría y características ópticas de los tejidos blandos. En la lista que sigue se presentan algunos de los elementos utilizados para la fabricación de dichos fantasmas, con la finalidad de emular el tejido mamario con especial atención en alteraciones tipo quistes, según el tipo que se trate, testeados a lo largo el desarrollo de este trabajo (en los tres casos, el agente listado como *i* es el utilizado como agente dispersor, el *ii* como agente absorbente y el *iii* como elemento portador):

1) Fantomas líquidos:

- i.* Leche entera, materia grasa 3 %, marca Ilolay[®], o Lipovenos[®], un complemento dietario de alto contenido en lípidos.
- ii.* Tinta negra, Tinta de impresora a chorro de tinta PowerTec[®] HP Pig 4844 Black, ó tinta china marca Rotring[®] o Higgings[®]. La primera, por primera vez empleada por el grupo de investigación para este fin [51] y las últimas muy utilizadas por la comunidad [14, 15, 49, 52, 53].
- iii.* Agua destilada.

2) Fantomas sólidos a base de agua:

- i.* Leche entera, materia grasa 3 %, marca Ilolay[®].
- ii.* Tinta negra, tinta de impresora a chorro de tinta PowerTec[®] HP Pig 4844 Black.
- iii.* Agua destilada.
- iv.* Agarosa D1-Max, Biodynamics SRL, que se usa como aglutinante.

3) Fantomas sólidos de resinas epoxy:

- i.* TiO₂, $\geq 99\%$ Sigma Aldrich.
- ii.* Tóner, utilizado en impresoras.
- iii.* Resina epoxy, Prodyser[®] pl304. Catalizador, Prodyser[®] el237.

La elección de las proporciones adecuadas dan como resultado un fantoma con propiedades ópticas similares a las del tejido mamario, cuyos valores reportados son del orden de $\mu_a = 0.01\text{mm}^{-1}$ y $\mu'_s = 1\text{mm}^{-1}$ [3, 27, 54].

Los fantomas líquidos tienen la ventaja de poder variar sus propiedades ópticas durante una medida, haciéndolos adecuados para evaluar y calibrar su composición, presentando, además, una buena repetitividad en sus características al reproducirse las proporciones de fabricación [7, 8, 51]. Sin embargo, su principal desventaja es que necesitan un contenedor, haciéndolos poco versátiles y agregando una superficie no deseada entre el medio y la fuente y entre el medio y el detector. Esta desventaja es superada por los fantomas construidos

con geles a base de agua, que además de no necesitar contenedor y ser versátiles para su uso en diferentes esquemas de medidas, su proceso de fabricación es relativamente sencillo, presentando también una buena reproducibilidad de sus propiedades ópticas [7,30]. No obstante, tienen un tiempo de vida corto, debido a sus componentes orgánicos, con una duración de entre 3 a 5 días, según su conservación, en un lugar fresco o en heladera. Utilizando fantasmas a base de resinas epoxy, también utilizados en experimentos de óptica biomédica [55], esta limitación ya no se presenta, pero la desventaja radica en su construcción, que es un proceso más complejo, siendo difíciles de reproducir, impidiendo un control lo suficientemente preciso de las propiedades ópticas. Según la aplicación, es que se elige utilizar los diferentes tipos de fantasmas.

Cualquiera sea el caso, es necesario evaluar los componentes utilizados, así como establecer un protocolo de fabricación para cada tipo de fantoma.

3.1.1. Protocolos de elaboración

Según cual sea el tipo de fantoma elegido para estudiar, se establecen y se siguen protocolos de elaboración, para asegurar la máxima repetitividad y homogeneidad.

En el caso de 1) *fantomas líquidos* el protocolo establecido es el siguiente:

- i. Preparar una pre-dilución de tinta, generalmente de 1:1000, y colocarla en un baño de ultrasonido por 30 minutos.
- ii. Medir las cantidades de leche (o el agente dispersor elegido), agua destilada y tinta pre-diluida.
- iii. Colocar los elementos medidos en la cubeta contenedora, y revolver cuidadosamente por algunos segundos para homogeneizar la mezcla.

El procedimiento de pre-dilución de la tinta es requerido porque el volumen de tinta necesario es muy pequeño, generalmente del orden de $1 - 2\mu\text{l}$ por litro total de fantoma. Además, las tintas no se diluyen con facilidad en agua, haciendo necesario un proceso de mezclado previo, para obtener una dilución homogénea para ser incorporada con facilidad en la mezcla de fantoma deseada.

Para los 2) *fantomas de agarosa* el protocolo consiste de los siguientes pasos:

- i. Preparar una pre-dilución de tinta, y colocarla en un baño de ultrasonido por 30 minutos.
- ii. Medir las cantidades de leche (u otro agente dispersor), agua destilada, tinta pre-diluida y agarosa. Conservar cada componente por separado.
- iii. Mezclar el agua destilada con la agarosa, revolver a temperatura ambiente hasta que se disuelva. Luego, llevar a 90°C, revolviendo durante el proceso. Dejar enfriar hasta que alcance una temperatura aproximada de 60°C.
- iv. Calentar la leche hasta aproximadamente 60°C, e integrar todos los componentes, y colocar esta mezcla en el molde que determinará la forma del fantoma resultante.
- v. Dejar en el molde a temperatura ambiente, hasta solidificar (la agarosa tiene una temperatura de solidificación de 36°C). Este proceso puede llevar algunas horas, dependiendo del volumen total del fantoma.

En el caso de los 3) *fantomas de resina* el protocolo de fabricación es:

- i. Pesar las cantidades de resina, catalizador, TiO₂ y tóner.
- ii. Colocar la resina en un baño María de 40 – 45°C, logrando que se vuelva menos espesa y facilitando así el mezclado con los demás componentes.
- iii. Por otro lado, colocar el catalizador con el tóner en un baño ultrasónico por 1 hora.
- iv. Incorporar resina y catalizador con el tóner y TiO₂. Batir con la ayuda de un batidor eléctrico de 10000rpm ¹.
- v. Verter cuidadosamente la mezcla en el molde de la forma deseada del fantoma final, y llevar al freezer por 30 minutos. Esto retarda el proceso de curado (o solidificación) permitiendo que, de existir, las burbujas suban a la superficie.
- vi. Llevar a horno a 60°C por 6 horas, para que finalice su proceso de curado a una temperatura homogénea.

¹Se emplea un taladro con un elemento batidor especialmente construido para este fin.

Estos protocolos enumerados se siguen tanto para el caso de fantasmas homogéneos, como para la fabricación de las inclusiones y de los fantasmas heterogéneos. Así, en este trabajo se estudian:

- Fantasmas líquidos homogéneos
- Fantasmas líquidos heterogéneos, con inclusiones construidas en agarosa. Se emplean cilindros de agarosa, fabricados con diferentes propiedades ópticas, de alta, baja y nula difusividad.
- Fantasmas de agarosa homogéneos.
- Fantasmas de agarosa con inclusiones de agarosa e inclusiones líquidas que simulan realísticamente quistes, fabricadas usando la técnica de esferificación inversa.
- Fantasmas de resina homogéneos.
- Fantasmas de resinas con heterogeneidades localizadas de resina. Las inclusiones se construyen a partir del maquinado de bloques de resinas fabricados previamente.

En todos los casos la geometría elegida es la de bloque con el esquema de detección de transmitancia (Figura 2.2). Como se mencionara, en el caso de fantasmas líquidos es posible tener un fantoma huésped e ir cambiando las inclusiones durante las medidas, pudiendo variarse el número, sus posiciones y el tipo. En el caso de fantasmas sólidos, estas deben establecerse con anterioridad.

Construcción de inclusiones tipo quistes: una aplicación de la cocina molecular

Para la construcción de fantasmas sólidos con inclusiones líquidas a base de agua se empleó, por primera vez con este fin [20], una técnica de la cocina molecular conocido como *esferificación inversa*, mediante la cual es posible construir esferas líquidas contenidas por una fina capa de gel, siguiendo estos pasos:

- (i) Primero, una solución llamada aquí S1, que será el contenido de la inclusión, es preparada y mezclada con 1.5 % en peso de lactato de calcio, de la marca comercial Molecular R[®].

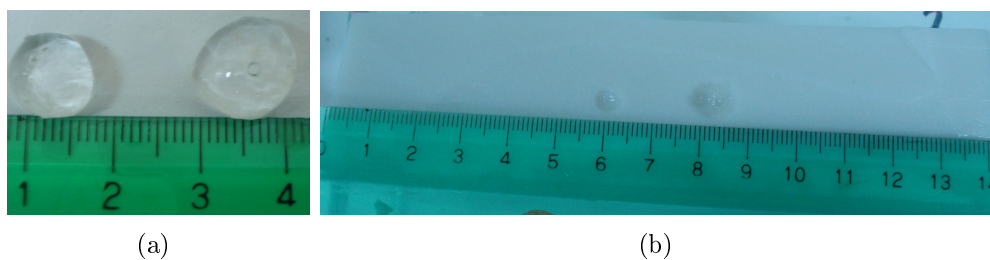


Figura 3.1: Resultado de fantoma empleado la técnica de cocina molecular, (a) ejemplo de esferas líquidas con fina capa de gel, de 7 y 11 mm de diámetro, construidas utilizando la técnica esferificación inversa, (b) fantoma seccionado en $x = 0\text{mm}$, con dos inclusiones.

- (ii) Se prepara un baño de agua destilada con 0.4 % en peso de alginato de sodio, también de la marca comercial Molecular R[®], lo que constituye la solución a la que se le da el nombre S2, y se la deja descansar unos 30 minutos.
- (iii) En este último paso, es donde se forman las esferas tomando el volumen deseado de la solución S1, con la ayuda de una jeringa, e introduciéndolo de una vez en el baño de la S2. Luego de 1 a 2 minutos, una fina capa de gel transparente se forma encapsulando a la S1, lo que constituye la inclusión que se desea obtener. Luego, se retiran las inclusiones del baño, utilizando un colador suave.

En la Figura 3.1 (a) se muestran dos ejemplos de esferas construidas con esta técnica, cuyo contenido es agua destilada. Puede observarse que es posible construirlas con diferentes diámetros, los cuales quedan determinados por el volumen de la solución S1 elegido.

Una vez obtenidas las inclusiones, se procede a la construcción del fantoma de agarosa. Para ello, se siguen los siguientes pasos:

- (i) La mezcla de agua, leche y tinta, que da las propiedades ópticas deseadas para el huésped es mezclada con la agarosa, siguiendo el protocolo descrito en la sección anterior. Luego, esta solución para el huésped es volcada cuidadosamente en el molde de la forma deseada para el fantoma hasta la profundidad a la que se desea tener la inclusión (la aquí considerada coordenada z).
- (ii) Luego de que la temperatura descienda hasta aproximadamente 45°C , temperatura a la cual la mezcla de agarosa se mantiene aún líquida, se colocan las inclusiones en

las posiciones (x, y) deseadas.

- (iii) Luego de unos minutos, cuando la superficie del fantoma expuesta comienza a solidificar, el resto de la mezcla de agarosa se vuelca sobre el molde, dejando las inclusiones atrapadas dentro del fantoma resultante, en las posiciones deseadas.

Una vez completado el proceso de solidificación a temperatura ambiente, el fantoma queda listo para ser utilizado. Este proceso lleva algunas horas, dependiendo del volumen utilizado, y puede ser acelerado colocando las muestras en una heladera.

Para constatar que las inclusiones quedan efectivamente en las posiciones deseadas, y que preservan su forma y su tamaño, luego de las medidas, los fantasmas son cortados a la mitad de altura de la posición nominal de las inclusiones. Como ejemplo, en la Figura 3.1 (b) se muestra un fantoma con las dos inclusiones de diferentes tamaños mostradas en la parte (a) de la misma figura. Se puede apreciar como se preserva el tamaño y la forma esférica.

3.2. Experimentos topográficos

Para determinar si los fantasmas fabricados son apropiados para su uso en experimentos de óptica biomédica, es necesario realizar la correcta caracterización mediante diferentes procedimientos ópticos. En esta sección se describen los experimentos topográficos que se realizan en este trabajo, que son empleados para estimaciones en 2D o medidas punto a punto. Se describen las metodologías llevadas adelante para su evaluación: experimentos de onda continua y experimentos resueltos en el tiempo. Estos permiten una rápida localización de las inhomogeneidades en el plano.

Se estudian fantasmas difusivos con inclusiones de dos tipos: **A** simulando un quiste, es decir, inhomogeneidades traslúcidas, y las tipo **B** simulando un tumor, cuyo coeficiente de scattering reducido tiene un valor similar al del fantoma huésped y cuyo coeficiente de absorción es mayor (de al menos el doble de valor), que imita las condiciones realistas de un tejido sano y un tumor [27, 54].

Los fantasmas líquidos con inclusiones sólidas fabricados con una mezcla de Leche:Agua Destilada:Tinta en las proporciones aproximadas $1.2 : 3 : 10^{-4}$, son colocados en una cubeta contenedora de vidrio de geometría bloque, de 40mm de espesor y caras de $24 \times 24 \text{ cm}^2$.

Las inclusiones se construyen a partir de bloques de agarosa: se fabrica un bloque siguiendo el protocolo establecido en la Sección 3.1.1, y luego con la ayuda de un sacabocado se extrae un cilindro del bloque y se corta, resultando inclusiones cilíndricas de 10 mm de diámetro y 10 mm de altura. Debido a la naturaleza difusiva del huésped, resulta equivalente utilizar un cilindro o una esfera [7]. En la Figura 3.2 se esquematiza la geometría estudiada (el centro de coordenadas coincide con el centro geométrico del fantoma).

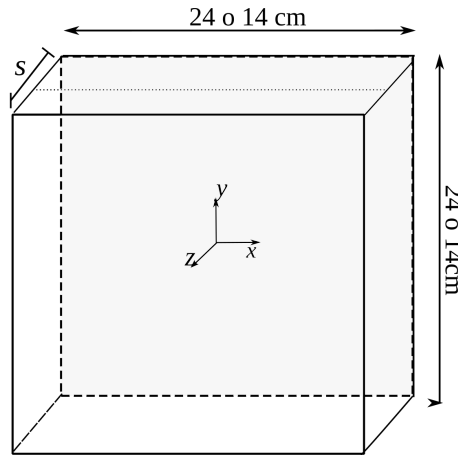


Figura 3.2: Esquema del fantoma.

La geometría de los fantasmas sólidos es la misma de la Figura 3.2. Se construyen siguiendo los protocolos descritos en la Sección 3.1.1, usando un molde de las dimensiones $14 \times 14 \text{ cm}^2$. Los fantasmas a base de geles, se fabrican con las mismas proporciones que los líquidos con el agregado del gelificante agarosa en 2% en peso, y las inclusiones líquidas translúcidas se construyen siguiendo la metodología descrita en la sección anterior, mientras que las que simulan un tumor, es decir, las tipo **B** se construyen a partir de un bloque de agarosa difusivo. Los fantasmas de resina epoxy se construyen con inclusiones del mismo material, extraídas por maquinado de un bloque de resina fabricado previamente.

3.2.1. Experimentos con fuente de onda continua

Las técnicas de onda continua utilizan como fuente láseres continuos y detectores de intensidad o cámaras, y pueden emplearse los esquemas de transmisión o reflexión. En particular, en este trabajo se utiliza el arreglo experimental mostrado en la Figura 3.3. En este esquema, el fantoma representa una mama comprimida, simulando situaciones

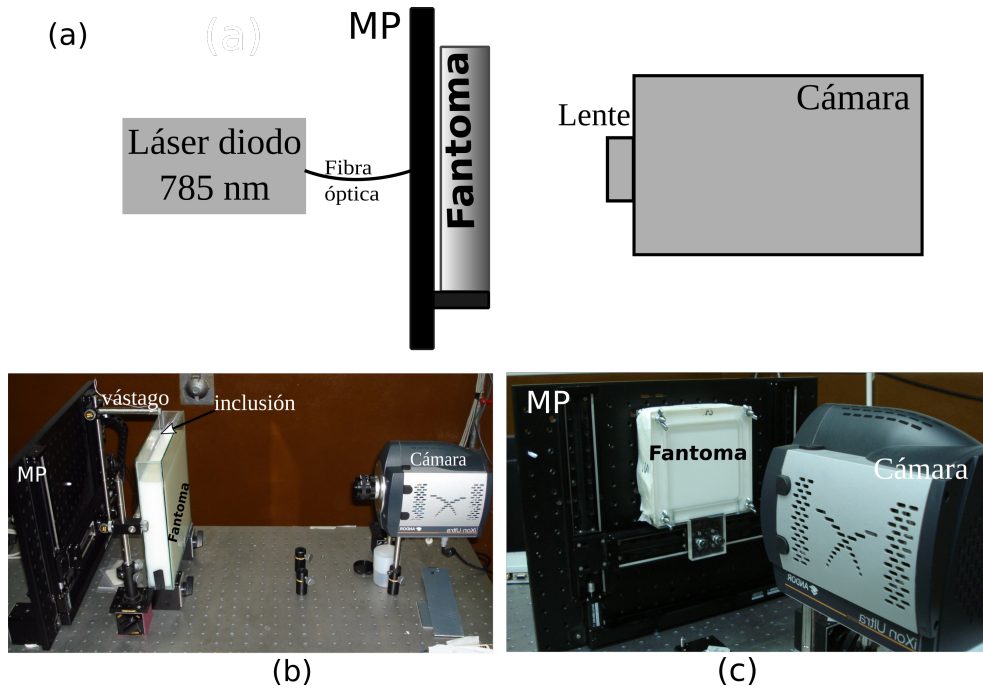


Figura 3.3: Arreglo experimental utilizado en este trabajo para experimentos de onda continua, es decir, transmitancia de campo completo. (a) Esquema, (b) arreglo para fantasmas líquidos, (c) arreglo para fantasmas sólidos, de agarosa y resina. MP: microposicionador.

clínicas habituales.

Cada fantoma estudiado en el esquema de transmitancia es iluminado en una de las caras por una fuente láser y mediante la ayuda de una cámara CCD se toma la imagen de la otra cara. La lente de la cámara forma una imagen de campo completo en la cara de salida del fantoma sobre el arreglo de CCD. El láser es colocado en el eje óptico, es decir, en el centro de la imagen.

Como fuente de excitación se utiliza un láser de longitud de onda de 785nm, de Becker & Hickl GmbH, modelo BHLP-700, de potencia promedio 5 mW, que mediante una fibra óptica de $600\mu\text{m}$ de diámetro y $NA = 0.39$ ilumina al medio de interés, de la cara opuesta a la cámara, sobre la línea del eje óptico (estrictamente, el láser utilizado es un láser pulsado, de 50 MHz de repetición y duración de pulso de 70 ps, pero teniendo en cuenta los tiempo de colección de la cámara, de ~ 1 s, puede considerarse como una fuente continua). Como sistema de detección se emplea una cámara EMCCD (*Electron Multiplying Charge Coupled Device*), Andor Ixon Ultra 987, que toma imágenes con tiempos de colección de ~ 1 s, adquirida con una resolución de 512×512 pixels y tamaño determinado por la geometría

de estudio, es decir, la extensión del fantoma y del campo visual de la lente. Las cámaras EMCCD son esencialmente un sensor capaz de detectar fotones unitarios, esto se logra por medio de una estructura de multiplicador de fotones (EM, por sus siglas en inglés), lo que permite aumentar la sensibilidad de detección sin aumentar el tiempo de exposición.

La Figura 3.3 (b) muestra el arreglo empleado para el caso de fantasmas huéspedes líquidos, donde las inclusiones son colgadas de un vástago montado sobre un trasladador bidimensional Zaber Technologies T-G-LSM200A (en la figura MP: microposicionador), con el que es posible cambiar las posiciones de dichas inclusiones. La parte (c) de la misma figura corresponde al caso de los fantasmas sólidos, donde el fantoma es montado sobre el trasladador con la ayuda de un soporte especialmente construido para este fin, que lo desplaza. En ambos casos, la finalidad es poder tomar imágenes variando la posiciones de las inclusiones respecto a la posición del eje óptico, desplazándolas en x e y , sobre el plano perpendicular al eje óptico, en pasos de 10 mm tomando un total de 25 imágenes.

En la Figura 3.4 se muestra una grilla en la que se desplaza un fantoma sólido donde cada punto indica las diferentes posiciones del centro de cada imagen respecto al fantoma en estudio y cada imagen tomada tiene una extensión de $63\text{ mm} \times 63\text{ mm}$ (en la figura, el recuadro violeta indica el tamaño y posición de la imagen central de esta grilla, cuyo origen coincide con el centro del fantoma, indicado con una estrella). Para los fantasmas líquidos heterogéneos, de mayor extensión, el tamaño de la imagen resulta de $94\text{ mm} \times 94\text{ mm}$.

El motivo de tomar múltiples imágenes con las inhomogeneidades en diferentes localizaciones se debe a la necesidad de un proceso de normalización. Este proceso se describe en la siguiente sección, y se realiza sobre el total de 25 imágenes (este número es seleccionado luego de trabajar con números mayores y detectar que no existe mejoría en los resultados).

3.2.1.1. Normalización de las imágenes

Las inhomogeneidades tienen una contribución muy sutil en la imagen, que no es posible de detectar en un simple análisis de la misma. Es conveniente recordar en este punto que el objetivo de la óptica biomédica en general y de esta tesis en particular es la detección de lesiones incipientes, cuya influencia en una simple imagen de campo completo es (y debe ser) mínima. Si dicha influencia fuera observable a simple vista, la lesión

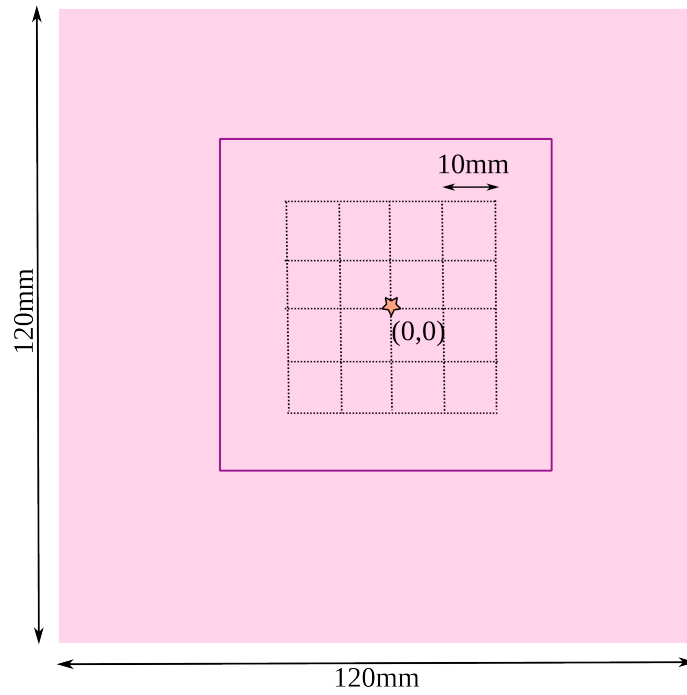


Figura 3.4: Grilla indicando las diferentes posiciones del centro de las imágenes tomadas con la cámara EMCCD, cada punto de la grilla indicada respecto al fantoma. La estrella indica la imagen central donde el centro geométrico del fantoma coincide con el de la imagen, el recuadro en violeta indica el tamaño de la imagen formada para esa posición.

que la provoca sería de tal magnitud que su detección no requeriría de ninguna técnica especial. Como ejemplo demostrativo de esta aseveración, se muestra en la Figura 3.5 dos imágenes tomadas para diferentes fantomas, (a) homogéneo y (b) con una inhomogeneidad traslúcida, ubicada a 10mm hacia la izquierda del eje óptico, y cuyo huésped se fabrica con las mismas proporciones de componentes que el homogéneo. Puede observarse que, aún teniendo una inclusión cuyas propiedades ópticas difieren notablemente del medio huésped, en la imagen no se presentan diferencias sustancialmente apreciables.

La influencia de inclusiones de diversas características ópticas respecto del fondo o huésped puede hacerse evidente si se aplica un proceso de normalización adecuado. En este trabajo se propone como tal, dividir a la imagen de un medio con inclusión por la correspondiente de un medio homogéneo (sin inclusiones) de las mismas características ópticas. Sin embargo, en el caso práctico real no es posible tomar la imagen del medio sin ellas, por lo que se utiliza el método de normalización de imágenes, desarrollado por el grupo de investigación donde se realiza esta tesis [56].

Para proceder, se toman múltiples imágenes del fantoma $I_j(x, y)$ con las inclusiones en

diferentes posiciones, moviéndolas en el caso del fantoma huésped líquido o desplazando el centro geométrico del fantoma en el caso de los sólidos, donde $I_j(x, y)$ es la intensidad del pixel en posición (x, y) de la j -ésima imagen. Promediando todas las imágenes registradas en las mismas condiciones, la influencia de las inclusiones es minimizada, y es posible utilizar este promedio como fondo de normalización, es decir, como una imagen que podría tomarse del medio en estudio sin inhomogeneidades. Así, sobre un total de M imágenes, el fondo es $\frac{1}{M} \sum_{j=1}^M I_j(x, y)$ y, la imagen resultante normalizada $I_j^N(x, y)$ es:

$$I_j^N(x, y) = \frac{I_j(x, y)}{\frac{1}{M} \sum_{j=1}^M I_j(x, y)}. \quad (3.1)$$

De esta manera, se obtiene por un lado una imagen fondo siguiendo un procedimiento aplicable a un sistema real, ya que en una situación clínica de estudio, no es posible “quitar” las inhomogeneidades o cuerpos extraños, y por el otro lado, hacer evidente la presencia de inclusiones, pudiendo ser localizadas en estas imágenes procesadas. A modo de ejemplo, en la Figura 3.5 (c) se presenta la misma imagen (b) procesada según el método aquí descrito. Puede observarse como se hace evidente la presencia de la inclusión, indicada en ambas imágenes (b, y c) con un círculo (sobre éstas se ha aplicado un filtro para mejorar la visualización).

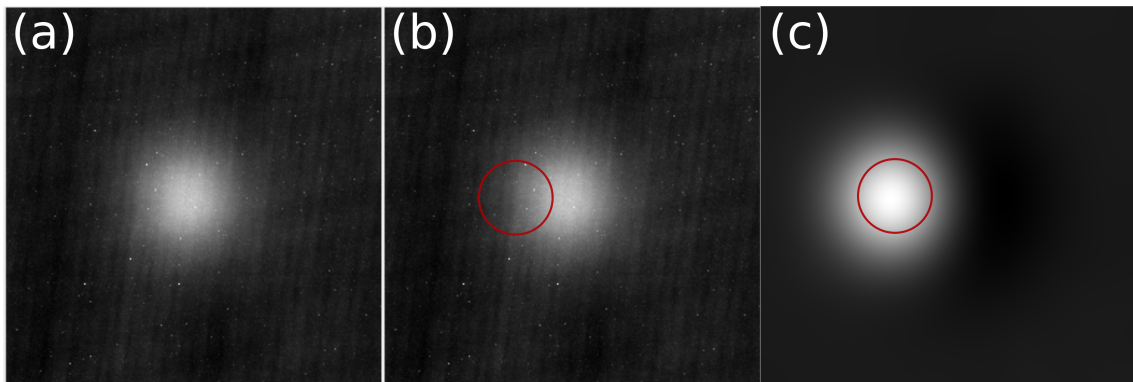


Figura 3.5: Dos imágenes tomadas con la cámara CCD, (a) imagen de un fantoma de agarosa homogéneo, (b) imagen de un fantoma de agarosa construido con las mismas componentes que el homogéneo, pero con una inclusión tipo quiste. Ambas imágenes tomadas con un tiempo de colección de 1s. (c) Imagen b normalizada según el procedimiento aquí descrito, haciéndose evidente la presencia de la inclusión. El círculo identifica la posición de la inclusión.

3.2.1.2. Contraste de las imágenes normalizadas

Con el objetivo de estudiar la presencia de heterogeneidades, y realizar un primer análisis de sus características, absorción y scattering relativos al medio, se puede estudiar el contraste de dichas imágenes normalizadas. Para cuantificarlo, puede tomarse el perfil $P(x)$ de cada una, a lo largo del eje x , en la posición y donde se encuentra centrada la inclusión, que es equivalente a la posición del contraste máximo, y puede definirse el contraste porcentual, relativo al fondo como:

$$C_{CW}(x) = [P(x) - 1] \times 100. \quad (3.2)$$

Este contraste se ha definido utilizando el valor “1” como referencia, ya que es el valor de $P(x)$ lejos de la inclusión. Cuando la imagen con inhomogeneidades es dividida por la imagen de fondo, en aquellas regiones donde dichas inhomogeneidades no tienen influencia, es decir, distantes de ellas, el resultado de esta división será igual a 1, ya que la intensidad de las dos imágenes, fondo y con inclusión, será la misma.

De la misma manera, este contraste porcentual puede definirse para toda la imagen, es decir, en todo el plano (x, y) como

$$C_{CW}(x, y) = [I_j^N(x, y) - 1] \times 100. \quad (3.3)$$

Dicho contraste varía según las características ópticas de las inclusiones respecto a las del huésped, pudiendo tomar valores negativos cuando éstas son más absorbentes, y positivos cuando se trata de inclusiones tipo quistes, con menor absorción y scattering respecto del huésped. Así, empleando la ecuación 3.3 se definen mapas (x, y) de contraste porcentual, que se utilizan en este trabajo para estudiar las imágenes de campo completo.

Experimentos numéricos: Simulaciones de Monte Carlo

Una validación independiente de las medidas experimentales es posible si se llevan a cabo simulaciones de Monte Carlo (MC), realizando por cada fantoma dos imágenes simuladas: la imagen del fantoma homogéneo, es decir, sin la inclusión, y la imagen con las inclusiones correspondientes. Esta última imagen centrada en el centro geométrico del fantoma.

Las simulaciones de MC usan un código desarrollado en el grupo y se detalla en el trabajo de Carbone et al. [56]. Para superar las limitaciones de consumo de tiempo intrínseco de las simulaciones MC, para simulaciones de medios turbios conteniendo inhomogeneidades, se lleva a cabo un algoritmo muy rápido, utilizando GPU (unidad de procesamiento gráfico) en lugar de CPU (unidad central de procesamiento), y que está basado en CUDA (Compute Unified Device Architecture). Debido a la capacidad de paralelización de procesos en GPU, y dependiendo de la placa gráfica utilizada, los tiempos de cálculo pueden reducirse en varios órdenes de magnitud. La GPU utilizada es una placa gráfica GForce[®] 8600GT Nvidia (Santa Clara, California, USA), instalada en una computadora personal con CPU Core 2 Duo, 2.66 GHz.

El código permite trabajar con una configuración geométrica plana con heterogeneidades esféricas. Los haces de fotones son lanzados normalmente a la cara de entrada del bloque de ancho s . Las inclusiones son localizadas según la geometría de construcción, es decir de bloque, y las dimensiones y posiciones de las inhomogeneidades se detallan en el Capítulo 4. Luego, los fotones son seguidos desde que son lanzados hasta que son absorbidos o salen del medio en la cara opuesta del fantoma dentro del área de detección definida. Las propiedades ópticas del huésped se toman de las medidas experimentales.

Una vez generadas ambas imágenes, de fondo y con inclusiones, se procede al mismo análisis utilizado para las imágenes adquiridas experimentalmente [57]. Este análisis se desarrolla para los fantasmas sólidos de agarosa, como se presentará en el capítulo de resultados.

3.2.2. Experimentos con fuentes pulsadas

Estos experimentos se basan en el estudio de la propagación de luz en medios utilizando como fuente láseres pulsados, de longitud de onda perteneciente a la ventana terapéutica. El objetivo es estudiar cómo se distribuyen los fotones temporalmente en el medio de interés, analizando las distribuciones de tiempo de vuelo de los fotones (DTOFs, *Distributions Time Of Flight*).

Las DTOFs son ajustadas siguiendo el modelo de transporte de luz que corresponda, en particular aquí la aproximación difusiva, para obtener las propiedades ópticas de medio estudiado, ecuación 3.4, según el ajuste presentado en la sección que sigue (Sección

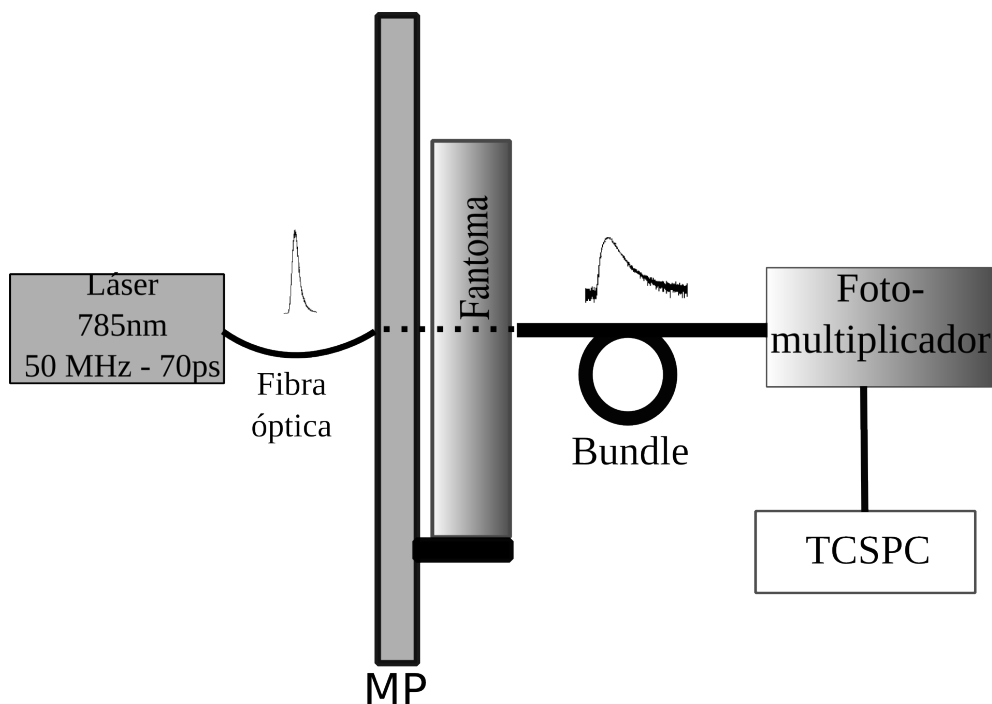


Figura 3.6: Arreglo para experimentos con resolución temporal.

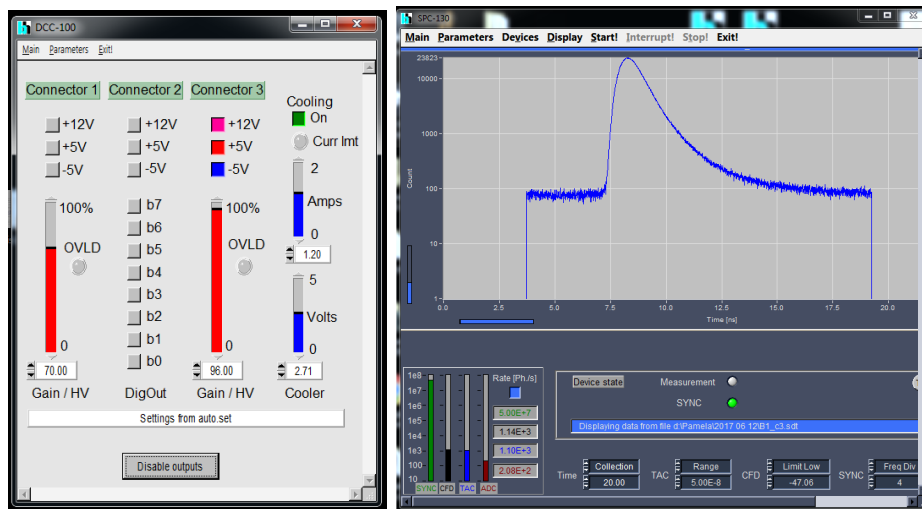
3.2.2.1). El arreglo experimental se muestra en la Figura 3.6.

La fuente utilizada es un láser pulsado, de longitud de onda de 785 nm, con frecuencia de repetición de 50 MHz y duración de pulso de 70 ps, de 5 mW potencia media, Becker & Hickl GmbH, modelo BHL P-700. El láser ilumina al medio de estudio mediante una fibra óptica de 600 μm . Como se indica esquemáticamente en la Figura 3.6, se trabaja aquí con medidas por transmitancia, iluminando una cara del fantoma y analizando la luz que emerge de la cara opuesta.

La radiación emergente es colectada por otra fibra óptica de 1/8 pulgadas (3.175 mm) de diámetro que se encuentra montada coaxialmente a la fibra de excitación. La fibra de colección se halla conectada a un fotomultiplicador, Hamamatsu PCM-100, cuya interfaz de control se muestra en la Figura 3.7 (a). Su salida eléctrica está conectada a una placa de conteo de fotones (TCSPC, *Time Correlated Single Photon Counting*), Becker & Hickl GmbH, modelo SPC 130, donde los fotones son colectados en una serie de canales con diferentes retrasos respecto de la señal de sincronismo enviada por el láser cuando cada pulso es emitido. En la Figura 3.7 (b) se muestra la interfaz de la placa y un ejemplo de curva experimental adquirida. Estas son las distribuciones de tiempos de vuelo (DTOFs).

Los parámetros de los instrumentos indicados en la Figura 3.7 (a) y (b) más relevantes son: la ganancia del fotomultiplicador, que se selecciona en 96 %, que es el valor óptimo encontrado para este arreglo. Una ganancia excesivamente alta aumenta la probabilidades de “afterpulsing” (registro ficticio de luz a tiempos muy largos), por lo que se debe ser lo suficientemente baja para que esto no suceda o sea despreciable, pero lo suficientemente alta para tener un pulso tal que la relación señal-ruido sea buena, de al menos tres órdenes de magnitud. El sincronismo (SYNC, la barra de la izquierda de la Figura 3.7 (b)) es un pulso que indica el tiempo de inicio de las medidas y depende del láser utilizado, el “cross level” minimiza las fluctuaciones temporales, conocidas como “jitter”, inducidas por fluctuaciones en la amplitud del detector del pulso; los conteos CFD (“constant fraction discriminator”), TAC (“time amplitud converter”) y ADC (“amplitud to digital converter”), deben ser un orden de magnitud menor al conteo del SYNC, y deben elegirse según el láser que se utiliza para optimizar la adquisición de pulsos. Los otros parámetros no afectan significativamente las medidas, y se encuentran preestablecidos en el programa. La ganancia de la placa modifica la escala temporal, pudiendo obtenerse uno o más pulsos en la pantalla, según como se seleccione, aquí se elige en 2, lo que permite observar un intervalo de 12.5 ns.

El proceso de medición es estadístico y, en efecto, lo que se observa no es la “versión ensanchada” de cada pulso láser. Para obtener una curva experimental como la mostrada en la Figura 3.7 (b), se requiere una gran cantidad de pulsos del láser, de acuerdo al siguiente esquema: cuando el láser emite un pulso de luz, envía simultáneamente un pulso eléctrico de sincronismo a la placa TCSPC. Ésta usa esa señal para disparar su reloj interno, que es detenido cuando llega a ella una señal desde el fotomultiplicador, es decir, cuando un fotón es detectado. Entonces el software suma “1” en el canal de tiempo que marca el reloj y el proceso se reinicia. El resultado observado es entonces el número de fotones acumulados en cada canal temporal luego de un gran número de pulsos. A 50 MHz y tiempos de adquisición típicos de 10 s, se emiten 10^8 pulsos láser por curva medida. Es decir, el resultado es un histograma como el que se muestra en la Figura 3.7 (c), que indica el número de fotones vs. canal temporal. Dicho histograma es lo que constituye la DTOF correspondiente.



(a)

(b)

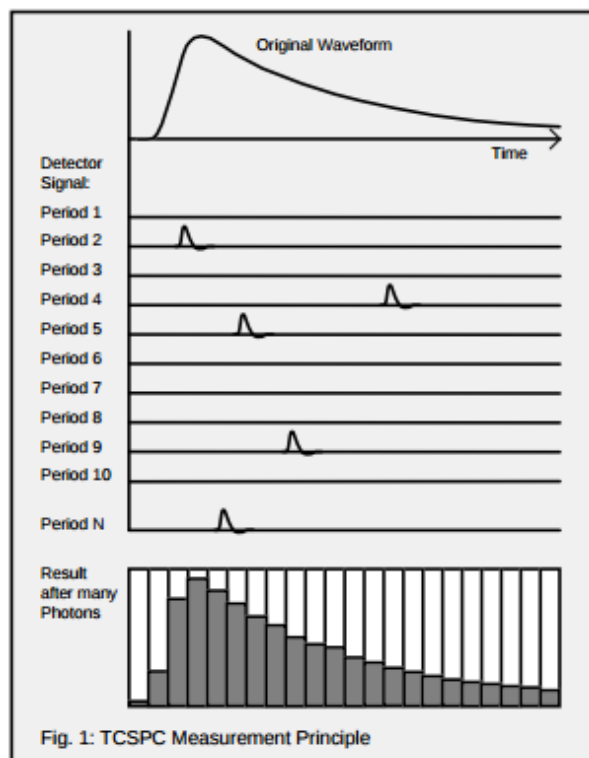


Fig. 1: TCSPC Measurement Principle

(c)

Figura 3.7: Interfaces gráficas de las placas controladora de fotomultiplicador (a) y controladora de placa de conteo de fotones (b). (c) Generación del histograma de DTOF. La figura (c) es tomada del manual de usuario del fabricante.

3.2.2.1. Determinación de las propiedades ópticas

Para determinar las propiedades ópticas de un fantoma homogéneo de geometría bloque, deben ajustarse las curvas temporales experimentales obtenidas al modelo teórico correspondiente, para este caso, a la aproximación difusiva. Utilizando este modelo, descrito en la Sección 2.3.1 y teniendo en cuenta la geometría de estudio, la expresión para la transmitancia difusa $T(s, \rho, t)$ por unidad de área, para un bloque de ancho s , para distancia entre fuente y detector ρ es [58]

$$T(s, \rho, t) = \frac{\exp(-\mu_a vt - \frac{\rho^2}{4Dvt})}{2(2\pi Dv)^{3/2} t^{5/2}} \times \sum_{m=-\infty}^{\infty} \left[z_{1,m} \exp\left(\frac{-z_{1,m}^2}{4Dvt}\right) - z_{2,m} \exp\left(\frac{-z_{2,m}^2}{4Dvt}\right) \right], \quad (3.4)$$

donde $D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$ es el coeficiente de difusión definido con anterioridad, $v = cn^{-1}$ es la velocidad de la luz en medio (con c la velocidad de luz en el vacío y n el índice de refracción), $z_{1,m} = s(1 - 2m) - 4mz_e - z_0$, $z_{2,m} = s(1 - 2m) - (4m - 2)z_e + z_0$ y $z_0 = 1/\mu'_s$. Para esta solución, se supone la condición de contorno extrapolada, es decir, que la intensidad se supone igual a cero en dos superficies planas fuera del medio turbio a una distancia $z_e = 2AD$, con D el coeficiente de difusión y A un coeficiente polinomial que depende del índice de refracción. Esto se logra con un número infinito de fuentes imagen a lo largo del eje z positivas ($z_{+,m}$) y negativas ($z_{-,m}$), además de la fuente real, ubicadas en $z_{+,m} = 2m(s + 2z_e) + z_0$ y $z_{-,m} = 2m(s + 2z_e) - 2z_e - z_0$.

Esta ecuación para la transmitancia difusa, bajo la condición de la aproximación difusiva se cumple experimentalmente bajo una condición: $\frac{8}{\mu'_s} \lesssim s$, es decir que el espesor del bloque utilizado debe ser de al menos ese valor indicado [59].

El proceso de ajuste de las curvas experimentales a la teoría requiere además de la función instrumento del equipo de medición. Ésta puede obtenerse removiendo el fantoma en el arreglo experimental de la Figura 3.6, y procediendo a la adquisición de la curva temporal. La curva tomada bajo estas condiciones representa el ensanchamiento del pulso láser debido a todos los otros componentes, que son las fibras ópticas, fotomultiplicador, electrónica, etcétera, excepto el mismo fantoma. Las DTOFs medidas, junto con las correspondiente función instrumento, son dadas como entrada en una rutina de

Levenberg-Marquardt, implementada en Python (Rutina desarrollada en el grupo de Óptica Biomédica (IFAS-CIFICEN) [9]), que da un conjunto de valores de propiedades ópticas que minimiza errores cuadráticos. Dado que los datos experimentales están convolucionados con la función instrumento, no son directamente comparables con la función teórica.

Esencialmente, el programa es un proceso iterativo que parte de un conjunto de valores iniciales con los cuales se crean los datos teóricos de partida, siguiendo el modelo de la ecuación 3.4. Estas curvas teóricas son convolucionadas con la función instrumento y los resultados son comparados con las curvas experimentales mediante cuadrados mínimos. La rutina de Levenberg-Marquardt decide cuales serán valores de los parámetros de ajuste para el siguiente paso. Con estos valores, se genera una nueva función teórica que se convolucionada nuevamente con la función instrumento y alimenta el ciclo nuevamente. Cuando la diferencia entre la curva generada y la experimental cae por debajo de determinado umbral, se corta el proceso devolviendo los parámetros μ_a y μ'_s resultantes [9].

La técnica resuelta en el tiempo requiere de un ajuste no lineal para obtener las propiedades ópticas, pero permite obtener simultáneamente ambas propiedades ópticas, μ_a y μ'_s .

3.2.2.2. Experimentos de transiluminancia

Para el estudio de la variación de las distribuciones de tiempo de vuelo, es posible realizar un experimento denominado *transiluminancia*, que consiste en tomar las DTOFs en varias posiciones a lo largo de una línea o en una grilla en el plano (x, y) , manteniendo colineales las fibras de fuente y de colección, utilizando el mismo arreglo experimental de la Figura 3.6, obteniendo así perfiles de transiluminancia en una y dos dimensiones.

Las curvas de DTOF pueden dividirse en zonas temporales que contengan el mismo número de fotones. En particular, si se eligen 10 zonas, la integral temporal de la curva de DTOF en cada una de ellas se denomina decil. El objetivo de los experimentos de transiluminancia es, entonces, analizar las variaciones relativas de dichos deciles de las diferentes DTOFs tomadas en diferentes posiciones (x, y) del fantoma; más particularmente aquellos deciles que se encuentran vinculados a los parámetros ópticos de interés. En la Figura 3.8 (a) se muestra cómo es una DTOF típica para un medio turbio. Las variaciones en las curvas están relacionadas con cambios en las propiedades ópticas, y dichas variaciones en

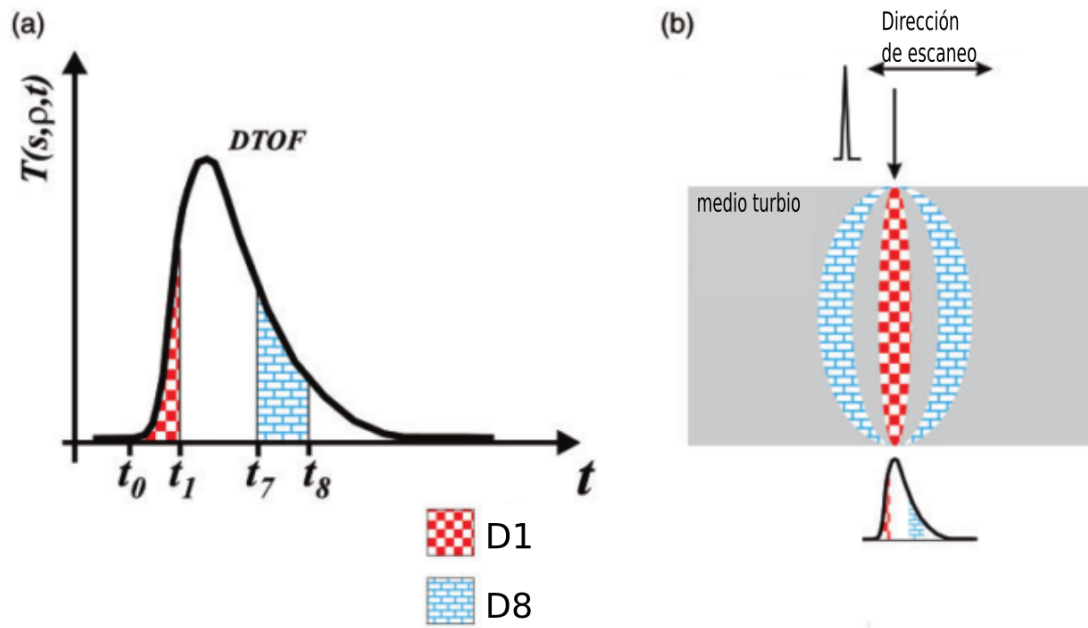


Figura 3.8: Esquema de la distribución de tiempo de vuelo, mostrando (a) la construcción de los deciles y (b) la distribución promedio más probable de los caminos seguidos por los fotones en un medio turbio.

los perfiles temporales pueden asociarse con la presencia de inclusiones a lo largo de las posiciones de escaneo.

Es un hecho bien establecido que, dado una determinada DTOF, el flanco ascendente, es decir los fotones tempranos contenidos en el primer decil (D1) ($t_0 \leq t < t_1$), es más sensible a cambios en el coeficiente de scattering reducido, mientras que el comportamiento del flanco descendente, es decir los fotones tardíos pertenecientes al octavo decil (D8) ($t_7 \leq t < t_8$), están vinculados a cambios relativos al coeficiente de absorción [60]. En la Figura 3.8 (b) se encuentran remarcados las secciones de los caminos más probables de los fotones (presentadas en la sección 2.3.1, Figura 2.6) vinculados a los deciles de interés.

También, es posible estudiar el comportamiento de la intensidad integrada normalizada (IIN), correspondiente a integrar cada curva temporal entre t_0 y t_{10} , tomando el valor de normalización en un punto del fantoma lejano a las inclusiones. El número de fotones en D1, D8 y IIN, se obtiene de cada posición de escaneo, y sus cambios se analizan en los llamados *perfiles de transiluminancia*.

El cambio porcentual de los perfiles de transiluminancia en una línea, a lo largo del eje x , teniendo en cuenta tanto el D1 y el D8, como la IIN, pueden definirse a través de

la siguiente ecuación

$$C_{TR}(x) = \left[\frac{\int_{t_i}^{t_f} T_x(s, \rho, t)}{\int_{t_i}^{t_f} T_{lejos}(s, \rho, t)} - 1 \right] \times 100, \quad (3.5)$$

donde T_x denota la DTOF tomada en la posición x , y T_{lejos} denota una DTOF adquirida lejos de las inclusiones, donde no se tiene la influencia de las mismas. Las variables t_i y t_f son los límites de integración de la DTOF, que según cual sea el parámetro de estudio, deben tomarse $i = 0$ y $f = 1$ para el D1, $i = 7$ y $f = 8$ para el D8 y $i = 0$ y $f = 10$ para la IIN. De manera equivalente, es posible construir mapas (x, y) de la variación porcentual de estos parámetros siguiendo la siguiente ecuación

$$C_{TR}(x, y) = \left[\frac{\int_{t_i}^{t_f} T_{(x,y)}(s, \rho, t)}{\int_{t_i}^{t_f} T_{lejos}(s, \rho, t)} - 1 \right] \times 100. \quad (3.6)$$

Es importante notar aquí que la información obtenida del perfil de IIN es comparable con las medidas de contraste en onda continua, ya que se realiza una integración sobre toda la curva temporal.

Los perfiles de transiluminancia se construyen punto a punto, y dependen de la variable x en el caso de los perfiles en una dimensión, o de las variables (x, y) en el caso de hacer un barrido en dos dimensiones. Así, en el primer caso se trazan curvas de las variaciones de D1, D8 y IIN, mientras que en el segundo se elige trabajar con IIN, para estudiar este tipo de experimento como primera localización de inclusiones con propiedades ópticas diferentes del huésped. Si bien, estas matrices resultantes son comparables a los resultados de imágenes tomadas con CW, los valores de contrastes no serán los mismos exactamente, ya que no son tomadas bajo las mismas condiciones de ruido de fondo, como quedará vislumbrado en el siguiente capítulo de resultados.

3.3. Experimentos tomográficos

Estas medidas se realizan bajo el arreglo experimental de la Figura 3.9. Siguiendo el esquema de transmitancia, el fantoma es iluminado de una de las caras y se colecta la luz que emerge de la cara opuesta. La fuente, detector y fibras de excitación y colección son las mismas que las utilizadas para los experimentos topográficos con fuentes pulsadas,

descriptos en la Sección 3.2.2.

Para los experimentos tipo tomográficos, las fibras de colección y detección no se mueven colineales, sino que cada una barre un área: para la fuente se utilizan 16 posiciones, distanciadas 10 mm, barriendo un área total de $30 \times 30 \text{ mm}^2$ de la cara entrante, y para el detector se emplean 81 posiciones, distanciadas 5 mm barriendo un área total de $40 \times 40 \text{ mm}^2$ de la cara saliente. Todas las posiciones se combinan, tomando un total de 1296 pares fuente-detector.

Los datos, que son adquiridos en el régimen resuelto en el tiempo, se transforman al dominio de las frecuencias mediante la transformada de Fourier, seleccionando la amplitud y fase correspondientes a $\omega = 100\text{MHz}$. Este valor de frecuencia es típicamente utilizado en este clase de procedimientos [18,31].

El tratamiento de las medidas experimentales se sintetiza en la Figura 3.10, en ella se resumen los principales pasos que deben seguirse.

Para proceder con el error de modelo, se debe contar con un conjunto de muestras obtenidas de realizar simulaciones numéricas [31,61,62]. Estas muestras se generan para un medio huésped con propiedades ópticas determinadas (dadas por las medidas experimentales) y se varía para cada simulación las características de las inclusiones cilíndricas. Tomando una distribución de propiedades ópticas (PO), éstas se varían para cada simulación, incluyendo valores que no cumplen con las condiciones de la aproximación difusiva. En particular, se selecciona una distribución de Rayleigh con valor medio de 0.002 mm^{-1} para μ_a y para μ_s una distribución con valor medio de 0.5 mm^{-1} . Se deben generar muestras aleatorias que sean factibles de aparecer en una tomografía. Como debe aplicarse luego el error de modelo, estas simulaciones deben realizarse bajo los dos modelos de transporte de luz en medio biológicos, DA y RTE, para poder obtener las diferencias entre ambos. Para el primero se emplea la herramienta de MatLab, TOAST++ [63] y para el segundo se utiliza el código provisto por Gao y colaboradores [64,65], ambos trabajan en el dominio de las frecuencias. Estas muestras serán utilizadas para obtener las correcciones de modelo, es decir, serán utilizadas para construir el vector $\epsilon(x)$ que representa el error de modelado, de la ecuación 2.46 de la Sección 2.3.3.

Las simulaciones y las medidas experimentales deben, además, calibrarse. El proceso de calibración es necesario ya que implica compatibilizar el experimento con los modelos

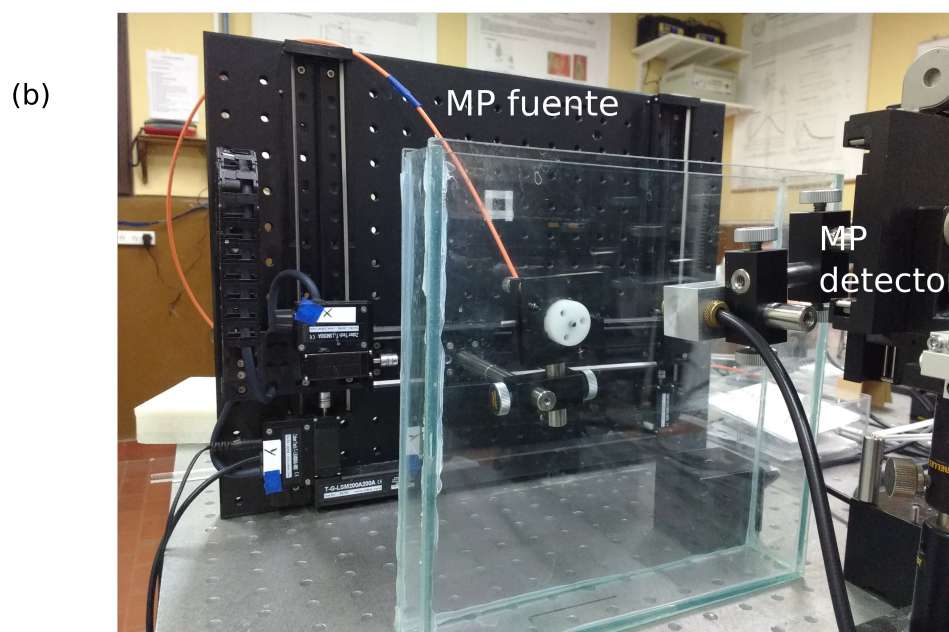
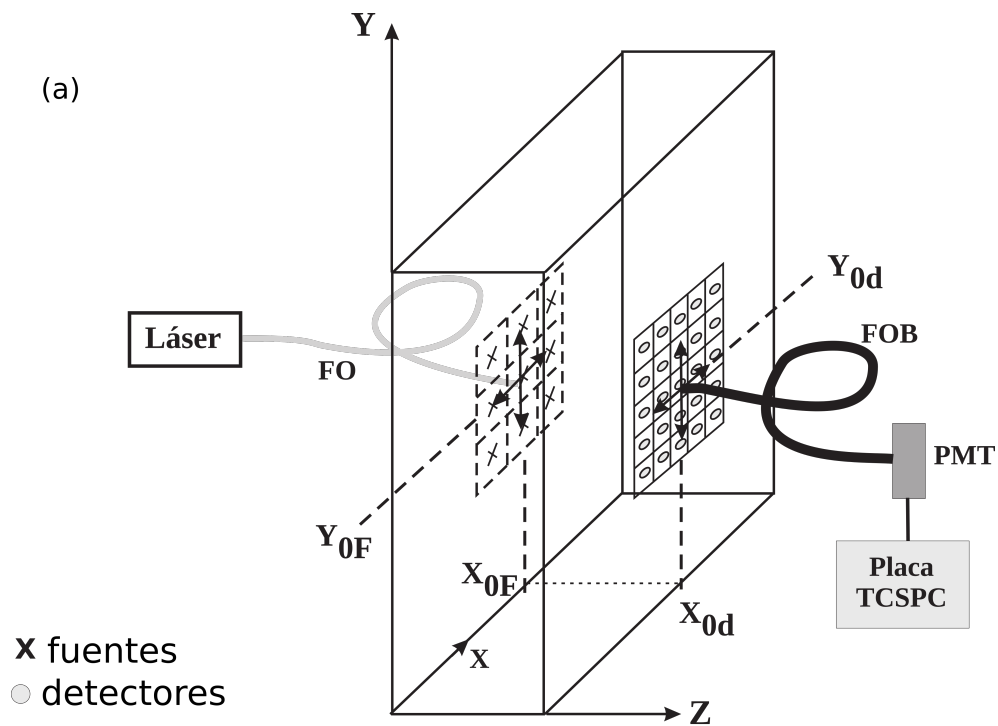


Figura 3.9: Arreglo experimental de las medidas tipo tomográficas, (a) esquema y (b) fotografía.

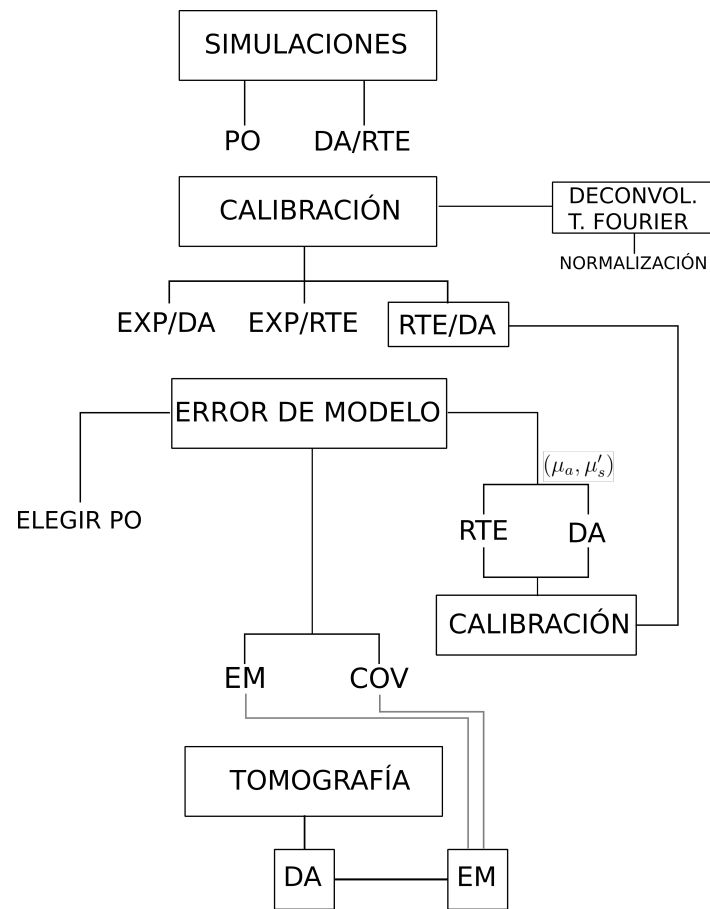


Figura 3.10: Esquema del tratamiento de datos experimentales a través de la metodología de error de modelo.

teóricos utilizados, y consiste en buscar coeficientes numéricos que tengan en cuenta el error sistemático producido por, por ejemplo, la alineación del sistema o ruido experimental. Para este paso, se utiliza un fantoma homogéneo de propiedades ópticas conocidas, bajo el mismo esquema experimental de toma de datos. Adicionalmente, se requiere realizar una calibración entre los modelos de RTE y DA, para compatibilizar las cantidades (en particular la potencia específica) que se desarrollan en las teorías utilizadas.

La medidas experimentales deben deconvolucionarse, ya que, como se notó en la Subsección 3.2.2.1 el pulso experimental es la convolución entre la función instrumento y la función de transmitancia en el medio. Luego de ser deconvolucionadas, son llevadas al dominio de las frecuencias mediante una transformada de Fourier, seguidas de una normalización, necesaria debido a que la teoría considera potencia unitaria para la fuente y la intensidad específica, es decir por unidad de tiempo, por unidad de área. Por ello las medidas experimentales se normalizan al número de fotones (dado por $\frac{P_{media} \times t_{adq}}{h\nu}$), al área del detector (A) y al tiempo de adquisición (t_{adq}), dividiendo el pulso deconvolucionado entonces por la cantidad: $\frac{P_{media} t_{adq}}{h\nu t_{adq} A}$.

Para proceder al error de modelo, se eligen diferentes propiedades ópticas, adecuadas a los fantasmas que se utilizan en la medidas experimentales, y se utilizan las muestras generadas a partir del modelo de RTE y las generadas por el modelo de DA, y son calibradas. Si y_{exp} es el dato y ϵ el error de modelo, entonces $y_{EM} = y_{exp} - \epsilon$. Se genera el error de modelo (EM) de las diferencias de las muestras (sobre un total de aproximadamente 500 muestras) y se construye la matriz de covariancia (COV).

Luego, se procede a la tomografía (reconstrucción tomográfica, para la recuperación de los parámetros ópticos), aplicando la corrección del modelo y utilizando el modelo DA como modelo reducido (ecuación 2.46) para la obtención de los parámetros ópticos. El resultado del proceso tomográfico implica la obtención de una matriz tridimensional de distribuciones de propiedades ópticas, μ_a y μ'_s , donde las inclusiones quedan caracterizadas y localizadas en las tres dimensiones.

El proceso de reconstrucción tomográfica, que se encuentra desarrollado en Baez 2017 [31], son reconstrucciones obtenidas a partir de la aplicación del Filtro de Kalman Extendido. Consiste en un problema de estimación de parámetro $x = (\mu_a, D)$ dada una medida compleja (se trabaja en el dominio de la frecuencias) $y^{p,j} = y_{amp}^{p,j} + iy_{fase}^{p,j}$, con

$p = 1, \dots, n_s$ el número de fuentes y $j = 1, \dots, n_d$ el número de detectores.

De manera sintética, está fundada en la aplicación del filtro extendido de Kalman al problema inverso. La formulación general se basa en el modelo de observación-evolución: Sea $x_k \in \mathfrak{R}^n$ el parámetro a estimar y $y_k \in \mathfrak{R}^m$, que es una observación experimental, el modelo es

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= M_k(x_k, u_k) + w_k & w_k &\sim N(O, Q_k) \\ y_{k+1} &= H_k(x_k, u_k) + r_k & r_k &\sim N(O, R_k) \end{aligned} \quad (3.7)$$

donde M_k es el operador evolución, H_k es el operador medida, u_k una variable de control, $Q_k \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ y $R_k \in \mathfrak{R}^{m \times m}$ son matrices definidas positiva, y $N(a, C)$ es la distribución con media a y matriz de covarianza C . Dado $x_0^+ = E_0$, $P_0^+ = E(((x-x_0)^T(x-x_0)))$, donde $E(x)$ es la esperanza matemática, el filtro extendido de Kalman está dado por el procedimiento de actualización de la predicción:

Prediccion

$$P_k^- = M'_{k-1} P_{k-1} (M'_{k-1})^T + Q_{k-1}$$

$$x_k^- = M(x_{k-1}^+, u_{k-1})$$

Actualizacion

$$K_k = P_k^- H_k'^T (H_k' P_k^- H_k'^T + R_k)^{-1}$$

$$x_k^+ = x_k^- + K_k I y_k - H(x_k^-)$$

$$P_k^+ = (I - K_k H_k') P_k^-$$

(3.8)

donde $M'_{k-1} = M'_{k-1}(x_{k-1}^+, u_{k-1})$, $H'_{k-1} = H'_{k-1}$ y $M'(x^*) = \frac{\partial}{\partial x} |_{x=x^*}$. En cada paso, la covarianza *a priori* P_k^- es estimada linealizando el estado de evolución y combinándola con la estimación *a posteriori* P_{k-1}^+ obtenida en el último paso. La estimación predicha x_k^- se obtiene evolucionando la estimación *a posteriori* con el operador M . En la fase de actualización, se calcula la matriz de ganancia de Kalman K_k . Esto da cuenta de qué tan confiables son la medidas. La estimación *a posteriori* x_k^+ es una actualización que

considera ganancia de Kalman y el término de innovación $(y_k - H(x_k^-))$.

Para el resolver el problema de estimación de parámetros ópticos en este contexto, se define

$$\tilde{y} = \log(\hat{y}^{amp}, \hat{y}^{fase}) \quad (3.9)$$

$$\hat{y}^{amp} = (y_{amp}^{1,1}, \dots, y_{amp}^{n_s, n_d}) \quad \hat{y}^{fase} = (y_{fase}^{1,1}, \dots, y_{fase}^{n_s, n_d}) \quad (3.10)$$

$$y_{amp} = \text{real}(\tilde{y}) \quad y_{fase} = \text{img}(\tilde{y}) \quad (3.11)$$

donde *amp* se vincula con la amplitud de la medida compleja, y *fase* con la fase de la misma.

Como en el caso de propiedades ópticas no hay evolución, se considera $M_{x,u} = x$, así

$$x_{k+1} = x_k + w_k \quad (3.12)$$

que es un Random Walk, es decir, que la diferencia entre pasos sigue una distribución normal centrada en cero. Además, sea $Q_k = Q$ y $R_k = R$ para todo k , es decir, las covarianzas son independientes del tiempo, y $H = F$, donde F es el modelo, es decir la aproximación difusiva. Finalmente se consideran todas la medidas como la única, es decir, $y_k = y$, $\forall k$. Así, puede implementarse el filtro extendido de Kalman, siguiendo los siguientes pasos:

- Calcular el Jacobiano de $H^+(x_{k-1}^+)$
- Calcular los parámetros de predicción x_k^- y P_k^-
- Calcular los parámetros *a posteriori* x_k^+ y P_k^+

Esto se repite, realizando la cantidad de iteraciones necesarias para cumplir el criterio seleccionado, en este caso, de que el error relativo ente dos pasos sucesivos sea menor a 2 %.

En el siguiente capítulo de *Resultados y discusiones* se presentan los principales resultados obtenidos para los diferentes tipo de fantasmas difusivos estudiados, líquidos y

sólidos, con inclusiones de características no difusivas, analizado la plausibilidad de su utilización en experimentos de óptica biomédica.

Capítulo 4

Resultados y discusiones

En este capítulo se presentan los resultados más relevantes alcanzados durante el desarrollo de esta tesis. En la primera sección de *Generalidades* se introduce un estudio completo de los materiales de fabricación de los fantomas, estableciendo protocolos de elaboración. También, se muestra la calibración realizada de propiedades ópticas con los componentes. Se pretende determinar si los agentes utilizados son adecuados para este tipo de medidas experimentales. En la sección de *Medidas Topográficas* se ponen a prueba los diferentes esquemas experimentales ya establecidos por el grupo de investigación donde se desarrolla esta tesis, para determinar la aplicabilidad de dichas técnicas en fantomas difusivos con heterogeneidades traslúcidas inmersas. La finalidad es evaluar experimentos de localización en el plano con imágenes de transmitancia de campo completo (con fuente de onda continua) y estudio de transiluminancia (con fuente resuelta en el tiempo). Por último, en la sección de *Medidas Tomográficas* se presenta la reconstrucción 3D de dos fantomas, ambos con un medio huésped difusivo, el primero con una inclusión difusiva y el segundo con una de cada tipo, imitando la situación real de una mama con dos tipos de lesiones: un tumor y un quiste. Primeramente se recuperan los valores de las propiedades ópticas bajo el modelo de aproximación difusiva, y luego empleando la metodología de error de modelo, para determinar la calidad de la reconstrucción 3D.

4.1. Generalidades de los fantasmas

Para calibrar las propiedades ópticas en función de los componentes utilizados, se trabaja en primera instancia con fantasmas homogéneos líquidos difusivos. Con tal fin se analiza, por un lado, cómo varía el coeficiente de absorción μ_a en función de la proporción del agente absorbente, y por el otro, como varía el coeficiente de scattering reducido μ'_s en función de la proporción del agente dispersor.

Para el primero, se evalúa el uso de diferentes tipos de tinta: dos marcas de tinta china, Rotring® y Higgings®, que son las comúnmente utilizadas por la comunidad científica para la fabricación de fantasmas para experimentos de óptica biomédica [14, 15, 49, 52, 53, 66], y una tinta de impresora a chorro de tinta, Powertec® HP PIG 4844 black, por primera vez utilizada para este fin [51]. Como primer paso para determinar si son apropiadas para ser empleadas como agente absorbente en fantasmas, se analiza el espectro de absorción, mostrado en la Figura 4.1, obtenido a partir del uso de un espectrofotómetro de doble haz, Shimadzu UV-1800¹. Puede observarse que las tintas absorben de manera muy similar, siendo adecuadas para su uso en las longitudes de onda de interés para este trabajo. Aquí en particular se utiliza 785 nm, las tres tintas presentan la misma absorción en esa longitud de onda.

Para trabajar con ellas es necesario realizar una pre-dilución, ya que como fuera mencionado con anterioridad, el volumen de tinta requerido es muy pequeño, generalmente del orden de $1 - 2 \mu\text{l}$ por litro total de fantoma, y las tintas no son fácilmente diluidas en agua, requiriendo un proceso de mezclado y sonicado previo. Por lo tanto, es preciso no solamente calibrar las propiedades ópticas en función del agregado de las mismas, sino que además debe estudiarse la estabilidad en el tiempo de estas pre-diluciones.

Adicionalmente se muestra una evaluación preliminar del uso de nanopartículas metálicas, en particular nanorods de oro, como agente absorbente. Éstas presentan un pico alto de absorción en la región de IR de interés y están comenzando a ser estudiadas como agente de contraste exógeno, por su biocompatibilidad como marcadores en imágenes ópticas, en particular por su pico de absorción [67–69]. En la Figura 4.1 se muestra, junto con el de las tintas, como es el espectro de absorción de estas partículas. De la gráfica

¹Cedido por el grupo de Físico-química Ambiental (IFAS-CIFICEN).

se desprende que las tres tintas presentan una absorción similar, que decrece lentamente con la longitud de onda, mientras que los nanorods, por su parte, muestran un pico acentuado alrededor de los 780 nm y otra pico menor en 500 nm, característicos del plasmón superficial de oro. Cabe hacer la aclaración que la escala es logarítmica, y que las concentraciones estudiadas no son directamente comparables, ya que si bien se puede estimar el número de nanopartículas se encuentran suspendidas en solución (información otorgada por el fabricante), no es posible compararla con la concentración de moléculas de tinta.

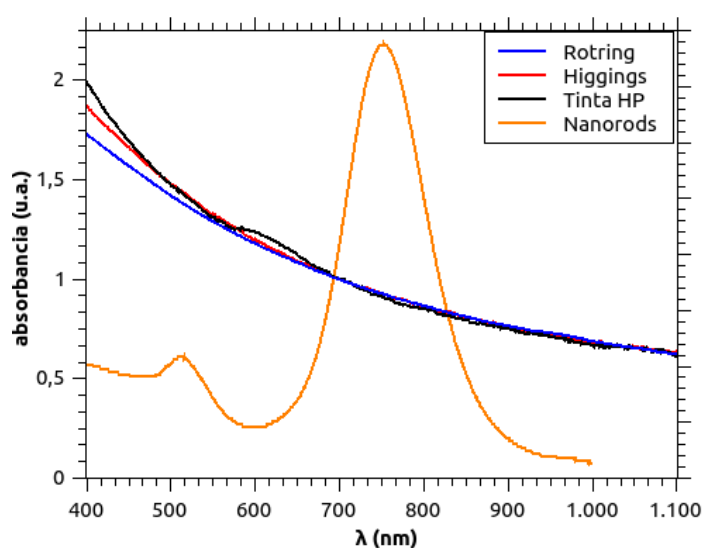


Figura 4.1: Espectro de absorción de los cuatro absorbentes presentados.

4.1.1. Variación de coeficiente de absorción. Estudio de estabilidad de las tintas.

Para estudiar la variación del coeficiente de absorción en función de la proporción de tinta, se utiliza una dilución de cada una sobre una fantoma base líquido, de composición 3 : 1.2 de agua:leche. El estudio consiste en analizar cómo cambia μ_a en relación a la concentración de tinta, indicada como volumen de tinta sobre volumen total del fantoma.

Dado que las pre-diluciones de tinta son generalmente preparadas y luego almacenadas para su uso en diferentes experimentos es imprescindible, además de una calibración como la mencionada, un estudio de la estabilidad de dicha pre-dilución para determinar la

repetitividad de las propiedades ópticas de los fantasmas fabricados con ella. Así, en este trabajo se realiza un análisis para determinar la opción de tinta más adecuada para ser utilizada en experimentos de óptica biomédica.

Se procede de la siguiente manera: en el día 0 se preparan las tres pre-diluciones, mezclando cada tinta con agua destilada, en las siguientes proporciones: 1 : 1000 para la tinta Rotring[®], y diluciones de 3 : 1000 para la Higgins[®] y Powertec[®]. Las diluciones difieren con el objeto de obtener valores aproximadamente iguales de μ_a para el mismo volumen adicional de cada pre-dilución en el fantoma, para las mismas proporciones de las otras dos componentes, agua y leche por ejemplo.

Las pre-diluciones se preparan en botellas plásticas, que previamente se limpian con agua destilada y se secan cuidadosamente. Luego de seleccionar los volúmenes correspondientes, las botellas contenedoras son sumergidas en un baño ultrasónico por 30 minutos. Para estudiar la estabilidad en el tiempo de almacenamiento, las mismas pre-diluciones son utilizadas a lo largo de 2 meses, realizando el batido ultrasónico cada día de medida para evitar o disminuir la aglutinación, si ella existiera. Durante todo el proceso de medición, la temperatura ambiente del laboratorio se mantiene entre 22°C y 25°C.

Cada conjunto de medidas consiste de los siguientes tres pasos: (1) preparar la mezcla de agua destilada y leche, nueva para cada día de medida, (2) obtener las propiedades ópticas sin agregado de tinta y, (3) obtener las nuevas propiedades ópticas después de agregar un volumen constante de la pre-dilución de tinta. La proporción agregada en cada paso es de $V_{tinta-pre-diluida} = 2.5\text{ml}$ por litro de fantoma.

Este volumen corresponde a un agregado total de tinta sin diluir de $1\mu\text{l}$ y $3\mu\text{l}$ de Rotring y de las otras dos respectivamente, por litro de mezcla total. Este paso es repetido hasta que el μ_a alcanza un valor aproximado de 0.02 mm^{-1} , que es dos veces el valor típico del tejido mamario sano [6]. Las distribuciones de tiempos de vuelo (DTOFs) correspondientes a cada concentración son medidas 3 veces, y los resultados son promediados. Todo el protocolo se repite en diferentes días a lo largo de un periodo total de 60 días, para las tres tintas analizadas. Al realizar este tipo de medidas se espera un incremento lineal en el coeficiente de absorción, y nula o despreciable variación del coeficiente reducido de scattering con el aumento de la proporción de tinta.

Todas las medidas se llevan a cabo en la geometría de bloque en transmitancia, utili-

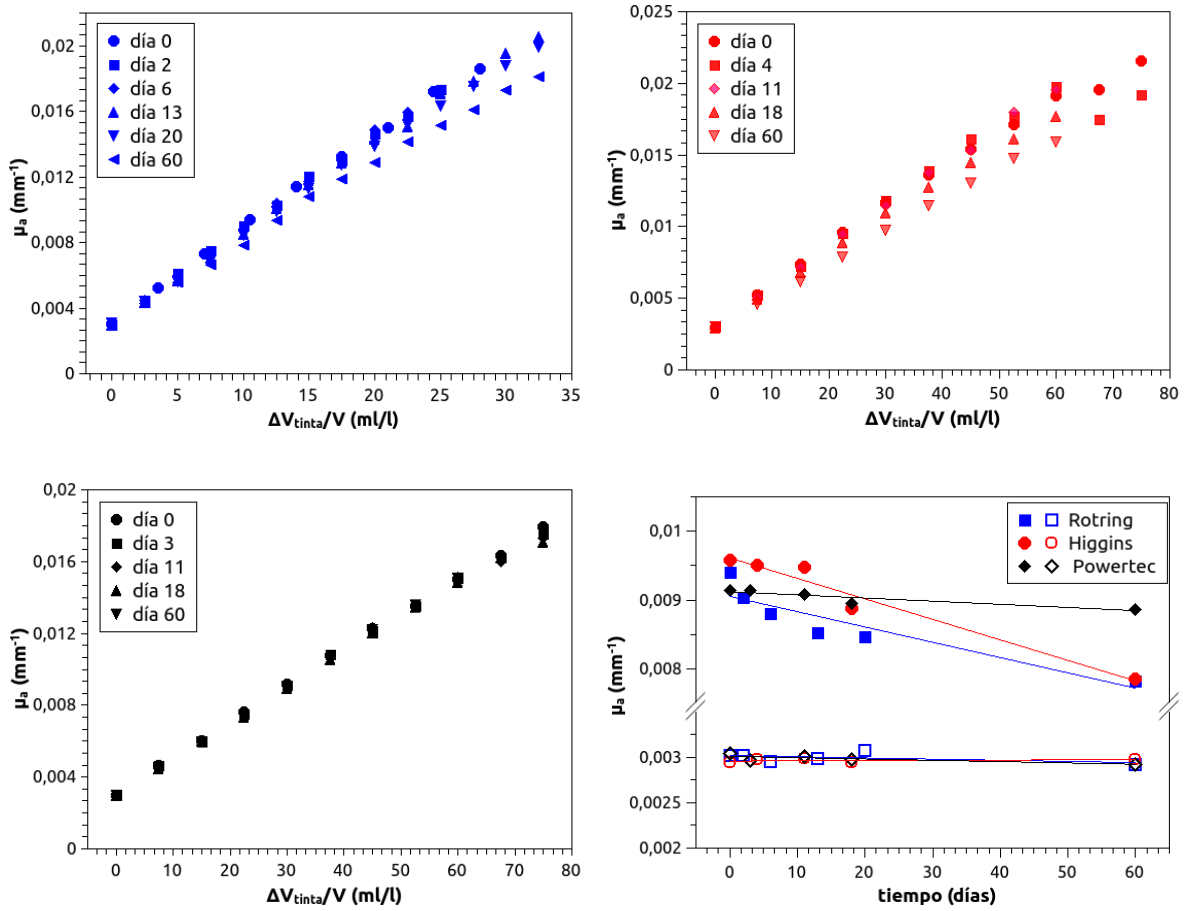


Figura 4.2: Gráficos de μ_a vs. concentración de tinta volumen/volumen, (a) Rotring[®], (b) Higgins[®], (c) Powertec[®]. Finalmente, comparación entre las tres tintas (d), para la concentración de tinta nula (símbolos vacíos), y para la mayor concentración de tinta (símbolos rellenos).

zando una cubeta contenedora de vidrio de $24 \times 24 \text{ cm}^2$ de lado y de 40 mm de espesor, con el sistema de medición de la Figura 3.6 y siguiendo el esquema de ajuste de las curvas de distribuciones de tiempos de vuelo, desarrollado en la Sección 3.2.2.1.

En la Figura 4.2 pueden observarse los resultados de los ajustes de las diferentes medidas tomadas. Como se espera μ_a presenta un incremento lineal con el volumen de tinta (el volumen de la tinta sin diluir), en los tres casos. Las dos tintas chinas utilizadas, Figura 4.2 (a) y (b), muestran una disminución en la pendiente a lo largo del tiempo total del estudio, mientras que este decrecimiento no se percibe en la tinta de impresora, Figura 4.2 (c). Para comparar dicha disminución, se muestra en la Figura 4.2 (d) la variación del valor de μ_a a lo largo de los días para las tres tintas: para el fantoma sin tinta (símbolos



Figura 4.3: Fondos de las botellas plásticas donde son preparadas y almacenadas las diluciones de tinta, al cabo de los 60 días del estudio.

vacíos) y para una proporción de tinta que da como resultado para el día 0 el valor típico de absorción del tejido sano (símbolos rellenos). Puede apreciarse como dicho valor disminuye hasta el 20 % para el caso de las tintas chinas utilizadas, mientras que para la tinta de impresora se mantiene constante.

Considerando la Figura 4.3 y suponiendo que las partículas absorbentes están distribuidas homogéneamente en la pre-dilución de tinta, y que la evaporación es despreciable, puede establecerse que el número de partículas absorbentes por unidad de volumen en la suspensión decrece con el tiempo de almacenado, debido a las partículas sedimentadas pegadas en el fondo de los contenedores. Esta conclusión también se sustancia con los valores de la Tabla 4.1, donde se presentan las pendientes correspondientes al primer y último día de estudio, obtenidas del ajuste lineal de las gráficas (a), (b) y (c) de la Figura 4.2.

Día	Rotring [®]	Higgings [®]	Powertec [®]
0	5.58 ± 0.06	2.68 ± 0.03	1.98 ± 0.02
60	4.73 ± 0.04	2.21 ± 0.02	1.99 ± 0.02

Tabla 4.1: Tabla con los valores de las pendientes de las gráficas de μ_a vs. concentración de tinta, para las tres tintas estudiadas, día 0 y día 60.

Dada la estabilidad en el tiempo presentada en las diluciones de tinta de impresora, puede afirmarse que este tipo de tinta es más apropiado para ser utilizada en experimentos en fantasmas de uso para óptica biomédica. Por lo tanto, adicionalmente, resulta de interés estudiar desde las mismas curvas de DTOF el coeficiente de scattering reducido. La Figura 4.4 muestra μ'_s en función de μ_a para los diferentes experimentos llevados a cabo en diferentes días dentro del período de estudio de dos meses. En lugar de presentarlo en función de la concentración de tinta, resulta interesante hacerlo así, ya que se evita los errores de concentración de absorbentes y puede verse si afecta o no al coeficiente de

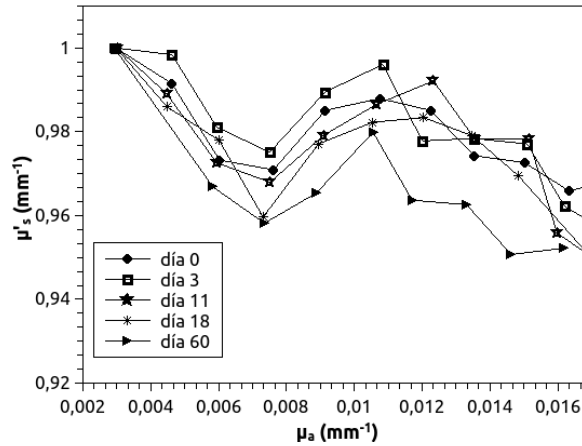


Figura 4.4: Coeficiente de scattering reducido vs. μ_a de tinta HP, en los diferentes días de estudio.

scattering reducido (cabe hacer la aclaración de que esto no implica una dependencia entre ambos coeficientes). Como se espera, dicho coeficiente no depende de la variación de concentración de absorbentes. Aún siendo que la leche proviene del mismo fabricante, puede provenir de diferentes partidas, es por ello que la gráfica de la Figura 4.4 se encuentra normalizada a su máximo, para evitar las pequeñas diferencias en los valores iniciales de las mismas. La dispersión de la curva es del orden de 2 % alrededor del valor promedio de $\mu'_s = 0.98 \text{ mm}^{-1}$, comparable e incluso menor a los errores de estimación de las propiedades ópticas utilizada en este trabajo (los errores típicos de estimación de las propiedades ópticas son de 5 al 10 %). Por lo tanto, el agregado de la tinta Powertec[®] no altera significativamente al μ'_s . Este resultado es importante para destacar, ya que generalmente se desea manipular de a un coeficiente a la vez, y las tintas más utilizadas por la comunidad suelen presentar un decaimiento de μ'_s con el aumento de la proporción [20, 60].

Luego de este estudio de calibración, se elige utilizar tinta de impresora a chorro de tinta, Powertec[®] fabricada para impresoras HP, dado que presenta mayor estabilidad en tiempo y repetitividad en la propiedades ópticas que las otras dos tintas estudiadas [20], siendo así de mayor confiabilidad.

De manera similar, puede estudiarse cómo es la variación del coeficiente de absorción vs. otro agente absorbente, como son las nanopartículas de oro, cuya absorción es adecuada para la longitud de onda empleada. Ésta calibración se lleva adelante como una prueba

preliminar de este agente, que está comenzando a ser evaluado como agente de contraste exógeno [67–69]. También, sirve como evaluación experimental adicional del sistema de determinación de propiedades ópticas de medios turbios. Procediendo de manera equivalente, se parte de un fantoma homogéneo fabricado con las proporciones de 3 : 1.2 de agua:leche, y se agrega pequeños volúmenes de nanorods, que se encuentran en suspensión en agua. Luego de realizar el proceso de ajuste de las curvas experimentales a la teoría, se construyen las curvas de calibración de μ_a y μ'_s vs. proporción de nanorods, medidas en $\mu\text{l/l}$ de total de fantoma, presentadas en la Figura 4.5. Puede observarse en la gráfica (a) un crecimiento lineal del coeficiente de absorción con la cantidad de partículas, y en el caso (b) una variación despreciable para el coeficiente de scattering reducido, con una dispersión menor al 1.6 %. Si bien estos resultados son muy buenos y presentan el comportamiento esperado, se muestran aquí a modo de primera evaluación y como otro agente de prueba para el sistema de medición y determinación de propiedades ópticas. Se elige para trabajar la tinta Powertec[®], porque además de obtenerse resultados equivalentes que con estas nanopartículas, es la opción de bajo costo y de fácil comercialización.

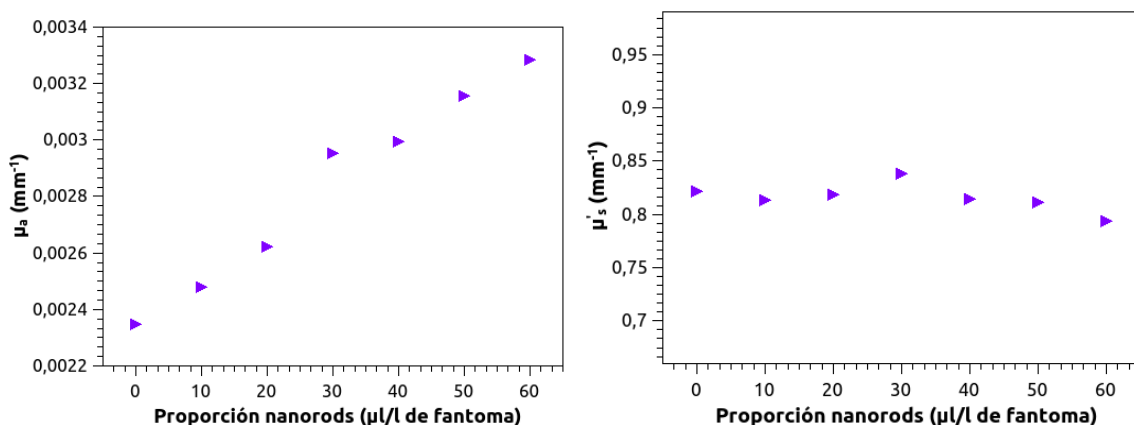


Figura 4.5: Coeficientes (a) μ_a y (b) μ'_s vs. proporción volumen de solución de nanorods en volumen total de fantoma.

4.1.2. Variación del coeficiente de scattering reducido

Por otro lado, para estudiar la variación del coeficiente de scattering reducido en función de la proporción de agente dispersor, se procede de manera equivalente. Para el estu-

dio del agente dispersor, se utiliza leche entera 3 % de grasa tipo larga vida, de una marca comercial Argentina Ilolay[®]. Además, se emplea a modo comparativo el Lipovenos[®], que es un suplemento alimentario similar al Intralipid[®], el agente más usado para la fabricación de fantasmas ópticos [5, 49, 53, 66]. Dado que el Intralipid[®] no se comercializa en Argentina, se utiliza aquí la alternativa del Lipovenos[®]. En general, el uso de estos agentes está justificado por su control en la elaboración y, por tanto, en su repetitividad. Aquí se testea el uso de leche como alternativa de bajo costo, estudiando su linealidad respecto a concentración y propiedades ópticas y la reproducibilidad de las mismas, para ser utilizado como el agente dispersor en los fantasmas empleados para el desarrollo de este trabajo.

Partiendo de un fantoma de agua y leche o Lipovenos[®], se aumenta la proporción del segundo componente, y se estudia como varían las propiedades ópticas de los fantasmas. En la Figura 4.6 se muestran estos valores para fantasmas elaborados con leche y con Lipovenos[®]. Puede observarse en los gráficos (a) y (b) que con el aumento de la proporción del agente dispersor, el coeficiente de scattering reducido aumenta linealmente. Los valores resultantes de los ajuste lineales, se encuentran indicados en cada sub-figura, las pendientes tienen errores menores al 3 % indicando una buena correlación lineal. La ordenada al origen es 0 o muy próxima, en ambos casos, lo que es de esperar, aunque si bien no coincide en el segundo caso es de recordar que el modelo de ajuste de las DTOFs es el de aproximación difusiva, y los bajo contenidos de agente dispersor en el fantoma harán que esta aproximación deje de ser válida.

También, puede observarse de los mismos gráficos de la Figura 4.6 , que el coeficiente de absorción no se ve afectado significativamente por la concentración de ninguno de los dos en cada caso particular. Este es el comportamiento esperado con el aumento de contenido de leche o Lipovenos[®].

Además de la curva de calibración en función del contenido de agente dispersor, se estudia como es la estabilidad de los fantasmas fabricados con leche y tinta y Lipovenos[®] y tinta, como se muestra Figura 4.6, parte (c). Se emplea en cada caso, la misma cantidad de agua y agente dispersor, y se trabaja con dos fantasmas de cada uno, uno sin tinta y el otro con una cantidad de tinta que reproduce las propiedades ópticas del tejido sano [27, 54]. Como se observa, todos mantienen los valores de μ'_s dentro de un 5 %, que

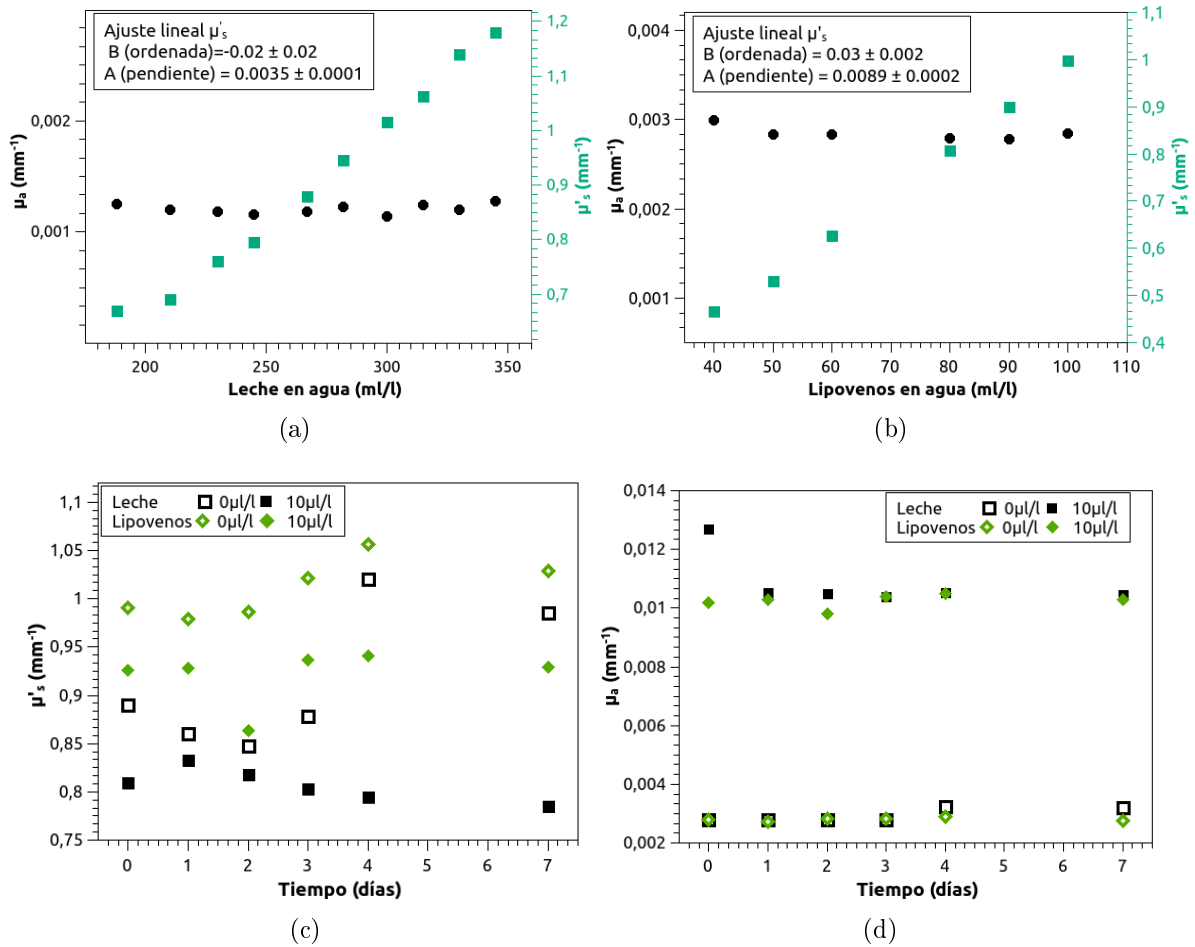


Figura 4.6: Propiedades ópticas de (a) fantasmas con leche en función de la proporción de leche en agua, (b) de lipovenos en función de la cantidad en agua, y (c) y (d) estudio de estabilidad de las propiedades ópticas en función de los días de almacenamiento.

se encuentra dentro del error típico de estimación.

Teniendo en cuenta este estudio, puede determinarse que cualquiera de los dos componentes es adecuado para su uso en experimentos de óptica biomédica. Se opta por la opción de leche entera tipo larga vida, que es de menor costo y más comúnmente comercializada.

4.1.3. Fantomas sólidos homogéneos, comparación

Además de los fantomas líquidos, también se estudian los fantomas sólidos, por un lado los contruidos a base de agua, es decir, los que se construyen con los mismos componentes de los líquidos con el agregado de agarosa como solidificante, y los sólidos a base de resinas epoxy. Se realiza un análisis con el objeto de comparar los principales requerimientos a la hora de construir los fantomas, es decir, la reproducibilidad en las propiedades ópticas, la versatilidad, la homogeneidad y la linealidad de las propiedades ópticas con la proporción de los diferentes agentes. Para fabricarlos, se sigue el protocolo descrito en la Sección 3.1.1.

En la Figura 4.7 se presentan las gráficas de propiedades ópticas vs. componentes para los fantomas sólidos. Las partes (a) y (b) corresponden a los fantomas de agarosa, puede apreciarse un crecimiento lineal del μ_a con el aumento de la proporción de tinta, mientras que μ'_s toma valores que fluctúan hasta en un 30 %. Por el otro lado, la variación del agente dispersor (gráfico (b)), muestra un crecimiento lineal del coeficiente de scattering reducido, a menos de un punto. Si bien este puede atribuirse a errores en la adquisición de las DTOFs, también puede ser causa del proceso de solidificación del fantoma. El coeficiente de absorción en esta prueba presenta fluctuaciones, también atribuibles al proceso de fabricación.

Las partes (c) y (d) de la Figura 4.7 corresponden al estudio realizado sobre los fantomas elaborados a base de resinas epoxy. En el caso de variación de tóner, es decir, de agente absorbente, el coeficiente de absorción varía casi linealmente, pero el coeficiente de scattering reducido toma valores dispersados entre $0.63 - 0.84\text{mm}^{-1}$, y para la variación de agente dispersor, es decir, contenido de TiO_2 puede observarse que ninguno de los dos coeficientes presenta alguna tendencia clara. Este tipo de fantomas es muy difícil de construir, ya que las resinas presentan alta viscosidad, y volúmenes mayores de los componentes dificultan el proceso de mezclado y fraguado. Durante el proceso de curado,

tanto el t  n como el TiO_2 tienden a asentarse en la parte inferior de recipiente contenedor. Esto provoca que los fantasmas sean de baja reproducibilidad y baja confiabilidad en la construcción con propiedades ópticas seleccionadas previamente, ya que no se pueden obtener curvas de calibración de componentes vs propiedades ópticas confiables.

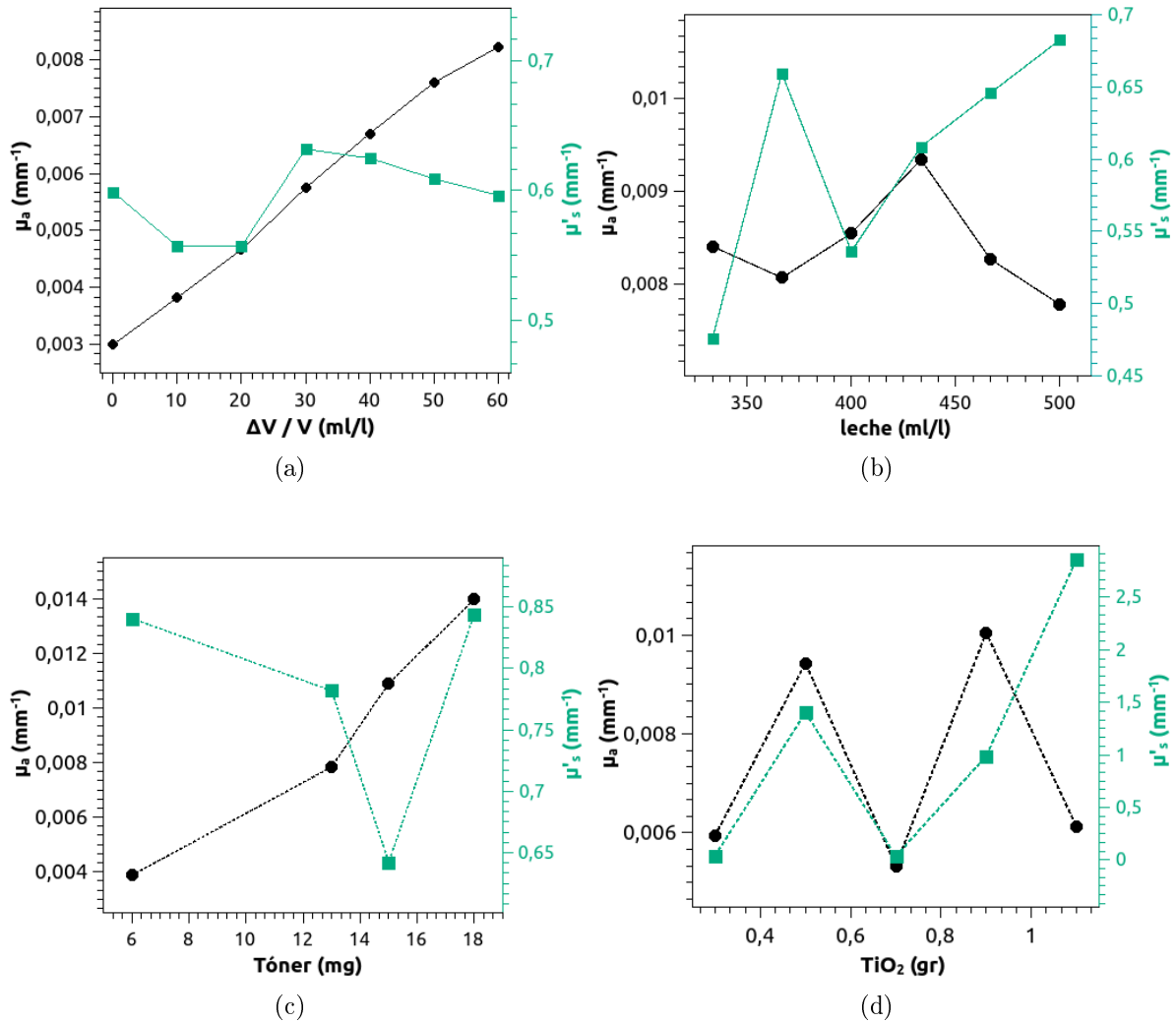


Figura 4.7: Curvas de propiedades ópticas vs. cantidades de componentes absorbentes y dispersoras para fantasmas sólidos a base de agua (a y b) y contruidos con resinas epoxy (c y d).

Se pueden enumerar las ventajas y desventajas de utilizar cada tipo de fantoma, según lo estudiado de estos fantasmas homogéneos:

- Repetitividad-reproducibilidad: Frente a esta característica, los fantasmas líquidos son los más adecuados, ya que presentan mejor repetitividad, particularmente para

el coeficiente de absorción. Los fantomas sólidos a base de agua, es decir, con el agregado de agarosa, muestran una buena reproducibilidad en las propiedades ópticas, aunque existen variaciones en el coeficiente de scattering reducido, siendo sensible al proceso de preparación (varía más notoriamente cuando se trata con fantomas de mayores volúmenes) y particularmente al proceso de gelificación. Los fantomas de resina epoxy son muy dificultosos de trabajar, siendo de mayor dificultad reproducir las propiedades ópticas.

- Linealidad de propiedades ópticas con los componentes: Según este estudio, esta linealidad es alcanzada para los fantomas líquidos.
- Homogeneidad: La homogeneidad, evaluada también en la siguiente sección, se presenta en los tres tipos de materiales utilizados.
- Versatilidad: Los fantomas sólidos son mucho más versátiles que los líquidos para ser evaluados en diversos arreglos experimentales. La ventaja de los líquidos es poder cambiar las propiedades ópticas y posiciones de las inclusiones durante las medidas, pero son menos manipulables para desplazar, y medir en diferentes esquemas (por ejemplo, en transmitancia y reflectancia). Los sólidos son más adecuados para ser estudiados para ello. La principal ventaja de los fantomas de resina es que son durables, es decir, pueden ser utilizados en diferentes tiempos, testeando, por ejemplo, mejoras en los sistemas de medición.

En la presente tesis, se emplean los tres tipos de fantoma, para estudiar su aplicabilidad a los experimentos aquí propuestos.

4.2. Medidas topográficas: Localización de heterogeneidades en el plano

Una vez evaluados los elementos de elaboración en fantasmas homogéneos, se utilizan medios difusivos heterogéneos con dos tipos de inclusiones: de scattering nulo, las denominadas en este trabajo tipo **A**, que no cumplen con las condiciones de la aproximación difusiva, y de scattering alto, llamadas tipo **B**, que sí cumplen con dichas condiciones. Estos medios, con heterogeneidades localizadas simulando lesiones en mamas, como quistes y tumores respectivamente, se estudian bajo los procedimientos experimentales descriptos en el Capítulo 3.

4.2.1. Fantasmas líquidos con inclusiones inmersas

Utilizando de contenedor una cubeta de vidrio en forma de bloque de espesor $s = 40$ mm, se trabaja con dos casos de fantasmas heterogéneos: con una inclusión tipo **A**, y con dos inclusiones, una tipo **A** y otra tipo **B**. Las primeras simulan un quiste. Los valores de propiedades ópticas de las primeras se consideran iguales a las del agua, ya que se construyen con agua destilada y el agregado de 2 % en peso de agarosa, que es prácticamente transparente, como puede observarse en la Figura 4.8 (a) (cilindro de la derecha), y las tipo **B** (cilindro de la izquierda), se contruyen con un coeficiente de scattering reducido de valor similar al del fantoma huésped y del doble de coeficiente de absorción, que, como ya se mencionara, imita las condiciones realistas de un tejido sano y un tumor [27, 54]. En todos los casos, estas inhomogeneidades se construyen utilizando agarosa: se fabrica un bloque siguiendo el protocolo establecido en la Sección 3.1.1, y luego con la ayuda de un sacabocado se extrae un cilindro de él y se corta, resultando inclusiones cilíndricas de 10 mm de diámetro y 10 mm de altura. En la Figura 4.8 (b) se esquematiza la geometría estudiada (el centro de coordenadas coincide con el centro geométrico del fantoma).

4.2.1.1. Propiedades ópticas

Con anterioridad a la localización de las inclusiones de diferentes tipos en un medio difusivo, se determinan las propiedades ópticas de los fantasmas huésped y de las inclusio-

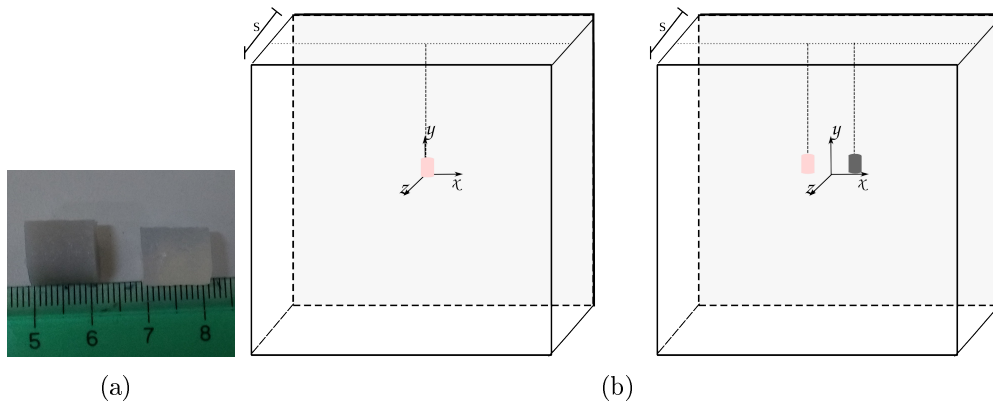


Figura 4.8: (a) Foto inclusiones. (b) Esquema del fantoma líquido con inhomogeneidades sólidas de agarosa.

nes, que se indican en la Tabla 4.2. Como ya fuera indicado, la ventaja de los fantasmas líquidos es poder variar sus propiedades ópticas de manera dinámica. Por ello, es posible primero construir el bloque de donde se extraen las inclusiones, determinar sus propiedades ópticas, para luego seleccionar las cantidades de los agentes: agua destilada, leche y tinta pre-diluida para el huésped, y variarlas de ser necesario durante las medidas de determinación de propiedades ópticas², hasta obtener los μ_a y μ'_s deseados.

Fantoma	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu'_s(\text{mm}^{-1})$
Huésped 1	0.017	0.66
Huésped 2	0.013	0.76
Inclusión tipo A	0.002 [70]	~ 0
Inclusión tipo B	0.025	0.66

Tabla 4.2: Valores propiedades ópticas fantasmas huésped e inclusiones.

Puede notarse que los valores del coeficiente de scattering reducido del huésped e inclusión tipo **B** son similares, mientras que el de absorción de la última es de aproximadamente el doble, como se desea. Además, estos valores se encuentran dentro de las condiciones de la aproximación difusiva (detallada en la Sección 2.3.1). Las propiedades ópticas de la inclusión tipo **A** se consideran iguales a las del agua y sus valores se estiman en Taroni et al. [70].

²Siguiendo los pasos descritos en la sección 3.2.2.1

4.2.1.2. Imágenes de campo completo

Utilizando la geometría indicada en la Figura 4.8 y la Tabla 4.3, donde la posición $(x, y) = (0, 0)$ coincide con el eje óptico, y el origen del eje z se encuentra centrado en la cubeta, tomando valores negativos hacia el sentido de la fuente y positivos hacia el del detector, se procede a un primer estudio sobre estos fantasmas tomando imágenes de transmitancia de campo completo, capturando un total de 25 imágenes, como se indica en Sección 3.2.1 y se procesan con el método desarrollado en la Sección 3.2.1.1. En este caso, las imágenes tienen un tamaño de $94\text{mm} \times 94\text{mm}$.

Imagen	Fantoma	Posición inclusión (x, y, z) (mm)
(a)	FL1	$\mathbf{A}=(0,0,0)$
(b)	FL1	$\mathbf{A}=(10,0,0)$
(c)	FL2	$\mathbf{A}=(10,0,0)$ $\mathbf{B}=(-10,0,0)$
(d)	FL2	$\mathbf{A}=(10,0,10)$ $\mathbf{B}=(-10,0,10)$
(e)	FL2	$\mathbf{A}=(10,0,-10)$ $\mathbf{B}=(-10,0,10)$
(f)	FL2	$\mathbf{A}=(10,0,10)$ $\mathbf{B}=(-10,0,-10)$

Tabla 4.3: Posiciones de las inclusiones, correspondientes a las imágenes del centro procesadas, para cada fantoma indicado, mostradas en la Figura 4.8 (b).

En la Figura 4.9 se presentan los mapas de contraste resultantes luego de aplicar la normalización de imágenes y la ecuación 3.3 de $C_{CW}(x, y)$. En los casos (a) y (b), en los que se encuentra presente una inhomogeneidad translúcida, se encuentra un contraste positivo en la posición de la inclusión. En el primer caso, siendo que ésta se halla sobre el eje óptico presenta un contraste de aproximadamente el doble que el caso (b), donde se estudia el mismo huésped e inclusión, pero desplazada 10 mm respecto del eje óptico.

Los casos restantes, tratan una inclusión translúcida tipo quiste, combinada con la presencia de una inclusión del mismo coeficiente de scattering reducido que el huésped, pero el doble de absorción, simulando un tumor. En todas estas gráficas, puede observarse una región de contraste positivo, donde se localiza la inclusión tipo \mathbf{A} , posición indicada en la Tabla 4.3, y otra región de contraste negativo, localizada en la posición de la inclusión tipo \mathbf{B} , indicada en la misma tabla.

Los valores de contraste también dependerán de las profundidades, por ejemplo, considerando los casos (c) y (d), donde las posiciones (x, y) de las inclusiones coinciden (ver

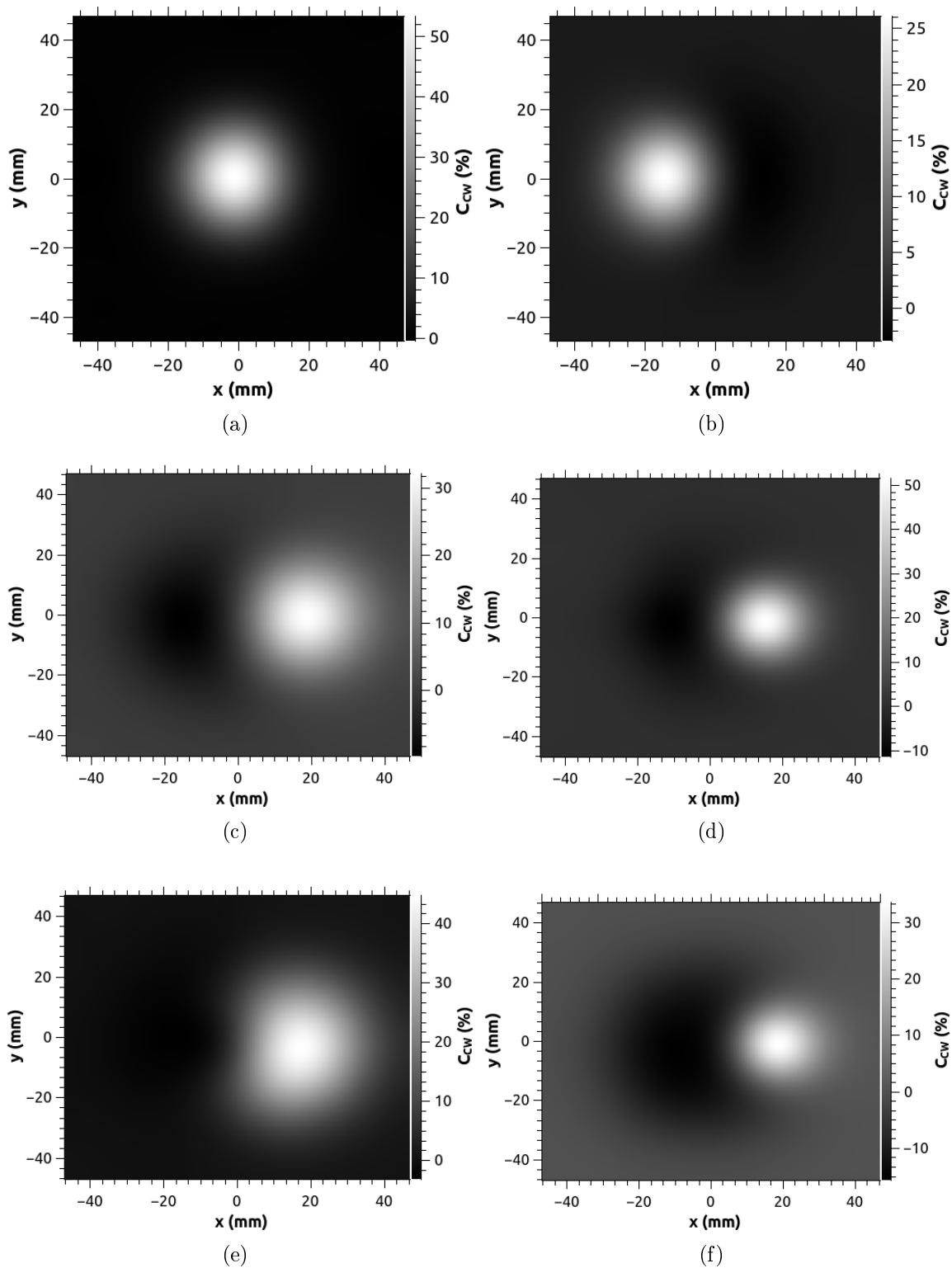


Figura 4.9: Mapas de contraste porcentual determinado por la ecuación 3.3 a partir de las imágenes normalizadas de los fantasmas de la Tabla 4.3.

Tabla 4.3) pero se varía la profundidad, en el primer caso centradas en la cubeta, y en el segundo más cercanas al detector, los contrastes aumentan en este último caso: el contraste positivo pasa de 44 % a 51 % y el negativo de -3% a -11% , y varían levemente los corrimientos, siendo de $\Delta x_A = 7\text{mm}$ y $\Delta x_B = -6\text{mm}$ para el caso (c) y de $\Delta x_A = 5\text{mm}$ y $\Delta x_B = -2\text{mm}$ en el caso (d).

Si bien las posiciones de contraste máximo y mínimo se aproximan a las posiciones nominales de las heterogeneidades correspondientes, existen corrimientos de las mismas. Éstos se incrementan cuánto más lejos se hallan del eje óptico del sistema de medición.

Este desplazamiento de zonas de máximos o mínimos respecto a la posición de las inclusiones ocurre debido a las trayectorias de los fotones, que no es en línea recta, sino que los caminos más probables se distribuyen en una zona con forma de huso, como se explica en la Sección 2.3.1.1. A modo ilustrativo, en la Figura 4.10 se esquematiza este alejamiento del contraste respecto a la posición nominal en x de una inclusión que no se encuentra sobre la línea del eje óptico.

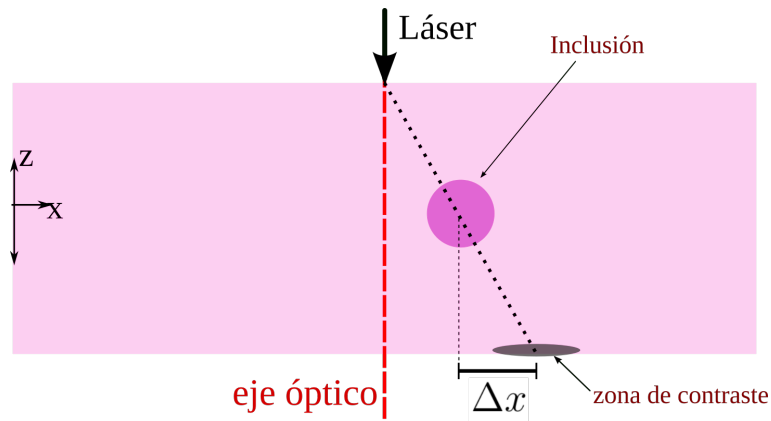


Figura 4.10: Esquema de corrimiento de zona de contraste diferenciado en un experimento de transmitancia de campo completo, según las trayectorias más probables de los fotones en un medio ópticamente turbio. Vista superior del fantoma.

La línea de puntos negra esquematiza la trayectoria de los fotones (que es en forma de huso, pero aquí se halla simplificada con un línea que representa el eje de la misma). En la Sección de contraste de medidas de onda continua y resueltas en el tiempo, 4.2.1.4, se detallarán más precisamente el valor de dichos corrimientos Δx y los valores de C_{CW} determinados según la ecuación 3.2.

Como ejemplo, analizando las gráficas (a) y (b) de la Figura 4.9, el caso (a) donde

la inclusión se halla centrada respecto al eje óptico el Δx es cero, mientras que para el caso (b), donde la inhomogeneidad se halla a 10 mm del eje óptico, este corrimiento es de $\Delta x = -5$ mm, es decir, 2 mm más alejado del eje óptico respecto de la posición real.

Es interesante analizar también los mapas de contraste (b) y (c) de la Figura 4.9, en estos casos la inclusión tipo **A** se encuentra en la misma posición (espejada en x , pero para el análisis es equivalente), en el primero es la única inclusión y en el segundo se encuentra acompañada de una inclusión tipo **B**. En ambos, el contraste positivo debido a dicha inclusión y los corrimientos de dichos contrastes máximos son del mismo orden, tomando los valores de: caso (b) 26 % y $\Delta x = 5$ mm y para (c) de 30 % y $\Delta x = 7$ mm.

4.2.1.3. Transiluminancia

Sobre los mismos fantasmas líquidos, se realiza un estudio de transiluminancia, que, como fuera desarrollado en la Sección 3.2.2.2, se basa en analizar los cambios en las curvas temporales de DTOFs debido a la presencia de heterogeneidades con propiedades ópticas diferentes al huésped. Para ello, se estudia el comportamiento del primer decil (D1), asociado a los cambios relativos de scattering, del octavo (D8), asociados a los cambios relativos de absorción, y las variaciones relativas de la intensidad integrada normalizada (IIN), a lo largo de una línea en x , en la posición y central de las inclusiones, indicadas en la Tabla 4.3. En la Figura 4.11 se exhiben los resultados de $C_{TR}(x)$ definido por la ecuación 3.5 resultantes de realizar una transiluminancia en una dimensión para el caso del fantoma líquido, con una inclusión tipo **A**.

Comparando los tres parámetros (Figura 4.11 (a)) el D1 es el que registra un cambio mayor, consistente con un mayor cambio en la propiedad de scattering relativo al huésped. Los perfiles porcentuales de las gráficas (b), (c) y (d) muestran los diferentes valores para las tres profundidades estudiadas, para D1, D8 y INN, respectivamente. Para todos los casos, los tres parámetros localizan correctamente la posición x de la inclusión, sin importar la profundidad a la que ésta se halle. Los tres parámetros aumentan su valor cuando la inclusión no se encuentra en el centro de z (centro de la cubeta), tanto para cuando se la aproxima a la fuente (posición z negativa) como cuando es acercada al detector (posición z positiva). Recordando nuevamente como es la distribución de caminos más probables de los fotones en un medio turbio, es decir, dentro de una zona en forma de

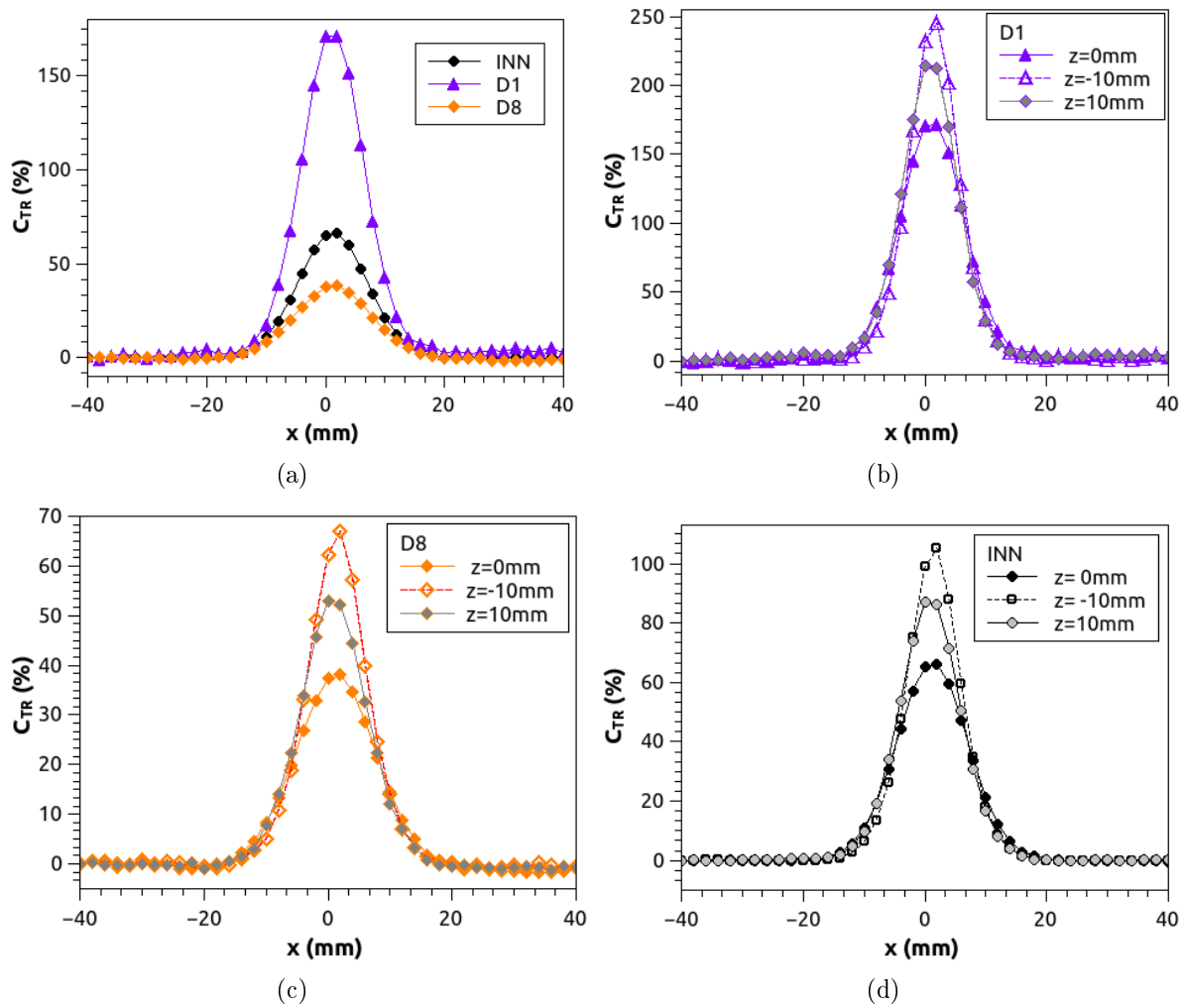


Figura 4.11: Transiluminancia efectuada a lo largo de una línea en el eje x , sobre la posición y central de la inclusión según la Tabla 4.3. (a) D1, D8 y INN para la inclusión en la posición $z = 0$ mm. En los gráficos (b), (c) y (d) se comparan cada uno de los tres parámetros estudiados para las diferentes profundidades de la inclusión.

huso, Figura 2.6, cuando la inclusión se encuentra más cercana a sus extremos, intercepta todo el huso, mientras cuando se halla en el centro, parte no es interceptada por la inclusión.

Los cambios porcentuales de D1, D8 e INN pueden apreciarse en la Figura 4.12, resultado de una transiluminancia en una dimensión con dos inclusiones, una tipo **A** y otra tipo **B**, en todos los casos las posiciones x e y son las mismas, siendo $(x, y)_A = (10, 0)$ mm y $(x, y)_B = (-10, 0)$ mm, para diferentes profundidades de dichas inclusiones (indicadas en cada gráfico). En el gráfico (a) se presentan los tres parámetros para ambas inclusiones centradas en z , es decir $z_A = z_B = 0$ mm. Puede observarse que para la inclusión más absorbente, el decil más afectado es el D8, mientras que para la inclusión traslúcida, el D1 presenta un mayor cambio, comportamiento encontrado para todos los fantasmas. Esto se sustenta con la definición de dichos deciles, conociendo que cambios en el coeficiente de absorción afectan a los fotones más tardíos, mientras que cambios relativos en el coeficiente de scattering afectan a los fotones del primer decil. La variación de éste último es más notoria, ya que como puede verse de los valores de las Tabla 4.2 las diferencias de los valores de las propiedades ópticas relativas al huésped es mayor.

Los demás perfiles que se presentan en la Figura 4.12 tratan las mismas inclusiones, localizadas en la misma posición en el plano, pero con diferentes profundidades. La primera observación, es que en los tres casos aquí expuestos los máximos y mínimos se localizan en los mismos valores de x , coincidiendo además con la posición nominal de las inclusiones.

Consistentemente con las medidas realizadas sobre el fantoma con una única inclusión tipo **A**, el contraste porcentual presentado por ésta es el mismo, se repite para la transiluminancia con dos inclusiones. Además, como se notara también, los contrastes aumentan cuando las inclusiones son desplazadas del centro del fantoma en la dirección z , nuevamente atribuible a que cuando las inhomogeneidades se hallan más cercanas a la fuente o al detector, interceptan una mayor zona del huso (distribución de los caminos más probables de los fotones).

En la sección que sigue se detallan y se comparan los contrastes dados por una transiluminancia para INN con los contrastes de la imágenes de transmitancia de campo completo, para los casos de una inclusión tipo **A**, y para los casos de dos inclusiones, una de cada tipo, posicionadas en $(x, y) = (10, 10)$ mm, y para tres casos de profundidades

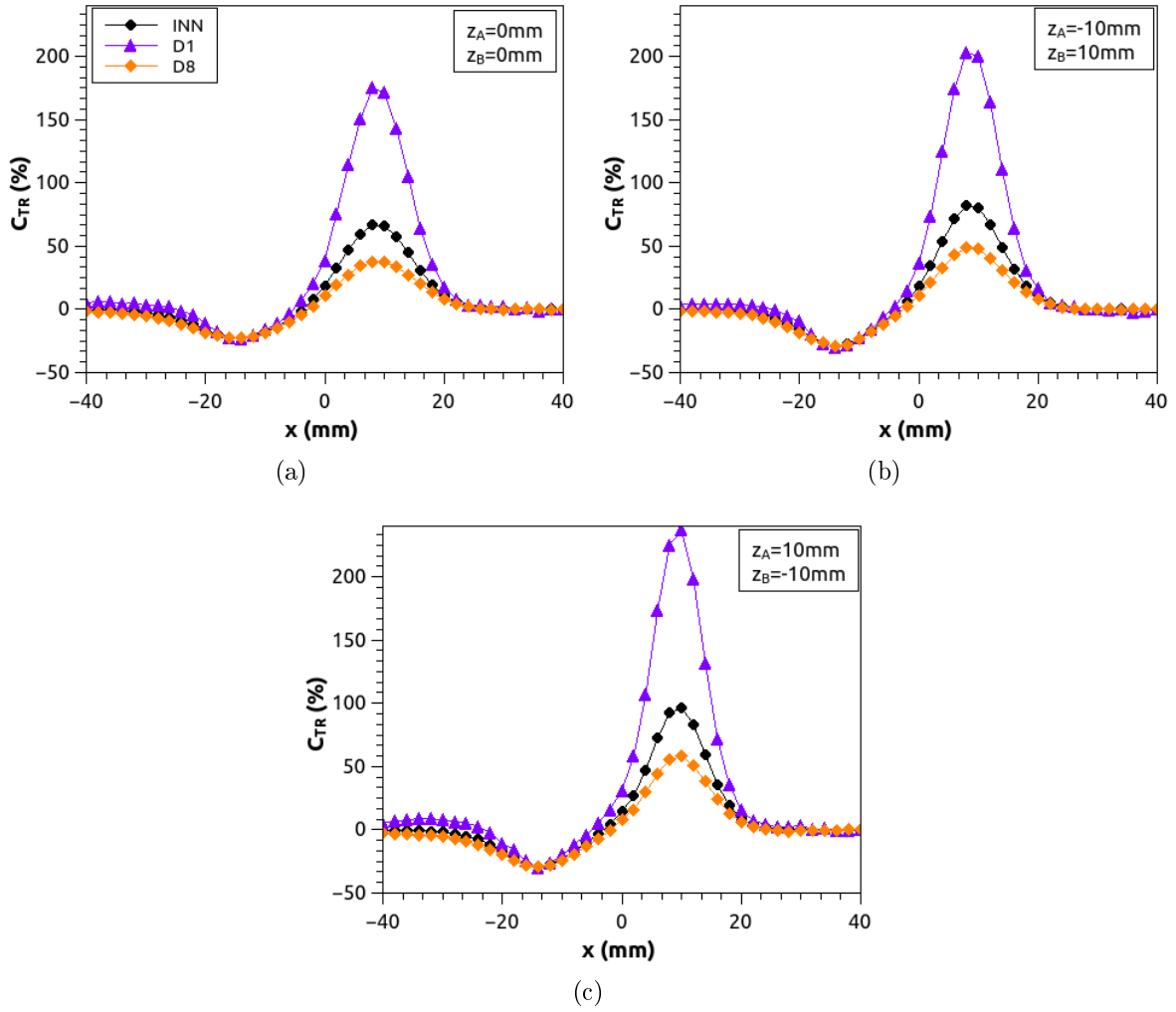


Figura 4.12: Transiluminancia efectuada a lo largo de una línea en el eje x , sobre la posición y central de las inhomogeneidades localizadas en las posiciones $x_A = 10$ mm y $x_B = -10$ mm, y para diferentes profundidades, indicadas en cada subfigura.

$z_A = z_B = 0$ mm, $z_A = -10$ mm, $z_B = 10$ mm y $z_A = 10$ mm, $z_B = -10$ mm.

4.2.1.4. Contraste entre medidas resgistradas por CW y TR

De los resultados presentados en las dos secciones anteriores, secciones 4.2.1.2 y 4.2.1.3, puede desprenderse la Tabla 4.4, para el caso de la transiluminancia efectuada en una dimensión. De los valores en ella puede determinarse que la técnica de transiluminancia determina correctamente la posición en el plano de las inhomogeneidades, mientras que la de onda continua presenta un pequeño desplazamiento (esquematzado en la Figura 4.10). En todos los casos, el contraste para la técnica resuelta en el tiempo es mayor que para la técnica de onda continua, esto se debe a que las condiciones de adquisición de datos experimentales son bien diferenciadas, presentando mayor ruido en el arreglo experimental que emplea la cámara a una distancia de la cara del fantoma, mientras que en la técnica de transiluminancia se toma la luz emergente con una fibra pegada a la cara de salida.

	Inclusión 1				Inclusión 2			
	$\Delta x(\text{mm})$		Valor extremo		$\Delta x(\text{mm})$		Valor extremo	
Fantoma	CW	TR	CW	TR	CW	TR	CW	TR
FL1 $z_A = 0$	-1.2	0	53 %	66 %				
FL2 $z_A = z_B = 0$	+8	-2	32 %	66 %	-5	-2	-10 %	-22 %
FL2 $z_A = -10, z_B = 10$	+7	-2	44 %	82 %	-6	-2	-3 %	-28 %
FL2 $z_A = 10, z_B = -10$	+8	0	51 %	96 %	+1	-2	-6 %	-29 %

Tabla 4.4: Tabla comparativa para los casos de FL1 con una inclusión y FL2 con dos inclusiones, entre valores de contraste porcentuales obtenidos en transmitancia de onda continua (Figura 4.9 (a),(c), (e) y (f)) y los contrastes de los perfiles IIN obtenidos con experimentos resueltos en el tiempo (Figuras 4.11 y 4.12). Profundidades z indicadas en mm.

Adicionalmente a esta comparación, se realiza un estudio de transiluminancia en dos dimensiones, barriendo sobre el plano (x, y) , para contrastar resultados en el plano. Para proceder con el análisis, se toman imágenes de una transmitancia de campo completo y de una transiluminancia en dos dimensiones, anlizano para esta último sólo el valor de la IIN en cada uno de los puntos de una matriz, determinada para este trabajo, de $50 \times 50 \text{ mm}^2$ con un total de 125 puntos. Se estudia un huésped líquido, contenido en la cubeta de 40 mm de espesor, con dos inclusiones, posicionadas según la geometría esquematizada en la Figura 4.8 en $(x, y, z) = (10, -10, 0)$ mm para el caso de la inclusión tipo **A** y en

$(x, y, z) = (-10, 10, 0)$ mm para el caso de la inclusión tipo **B**.

Las propiedades ópticas del huésped y de la inclusión tipo tumor **B**, se determinan previamente. Los valores resultantes del ajuste de las DTOFs, se presentan la Tabla 4.5. Los valores de las propiedades ópticas para la inclusión tipo **A** se consideran iguales a las de agua según documenta la bibliografía [18, 70].

Fantoma	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu'_s(\text{mm}^{-1})$
Huésped	0.0117	0.779
Inclusión tipo B	0.0269	0.689
Inclusión tipo A	0.003	~ 0

Tabla 4.5: Valores de las propiedades ópticas de los fantasmas evaluados con imágenes de campo completo en CW y con el perfil 2D de IIN.

El mapa de valores de $C_{CW}(x, y)$, definido por la ecuación 3.3, puede apreciarse en la Figura 4.13 (a), y en la parte (b) el mapa de $C_{TR}(x, y)$ de la IIN, definido por la ecuación 3.6, para el caso donde ambas inclusiones se encuentran centradas en el eje z , es decir equidistantes a la cara de entrada y a la de salida. El mapa de $C_{TR}(x, y)$ queda determinado por una matriz de 125 puntos, en el área de estudio de $25 \times 25 \text{ mm}^2$, es por eso que tiene el aspecto de pixelado evidenciado, mientras que para el mapa de $C_{CW}(x, y)$ se observa un mapa suavizado, ya que las imágenes originales con las que se trabajan para construirlo tienen una definición de 512×512 pixels.

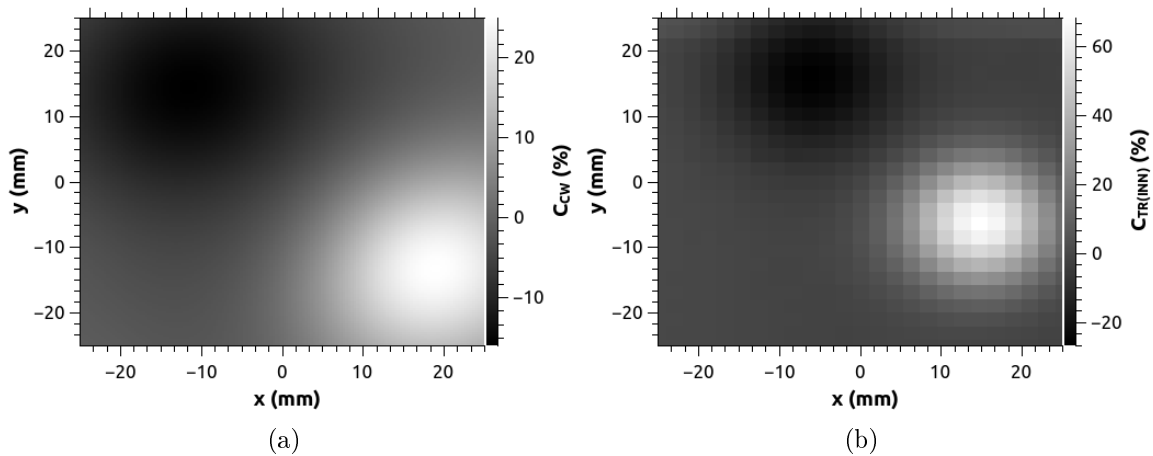


Figura 4.13: Fantoma líquido heterogéneo estudiado con imágenes de transmitancia (a) y con transiluminancia 2D de IIN (b), para el caso de $z_A = z_B = 0$.

En la Tabla 4.6 se presentan los valores de los contrastes porcentuales (máximos o

Inclusión	$C_{CW}(\%)$	$C_{TR}(\%)$	$\Delta(x,y)_{CW}(\text{mm})$	$\Delta(x,y)_{TR}(\text{mm})$
Tipo A	26 %	68 %	(8, -2)	(4, -3)
Tipo B	-16 %	-26 %	(-1, 10)	(-3, 4)

Tabla 4.6: Valores comparativos de los contrastes porcentuales y desplazamientos respecto de las posiciones nominales de las inclusiones en los dos esquemas de medición.

mínimos) dados para los experimentos de CW y de TR y los correspondientes corrimientos respecto de las posiciones nominales en el plano. El contraste es mayor en el segundo caso, ya que como se mencionó con anterioridad, las condiciones en las que se toman las medidas son otras, siendo el ruido mucho menor en el segundo caso. Respecto a los corrimientos, puede notarse que en el caso CW son apreciables, mientras que la técnica TR nuevamente logra localizarlos (cabe recordar que la fibra se mueve en pasos de 2 mm y sus extensión -diámetro- es de 3 mm, pudiendo existir además errores en el posicionamiento de las inclusiones).

4.2.2. Fantomas de agarosa heterogéneos

Los fantomas de agarosa estudiados, fabricados con agua destilada, tinta³ pre-diluida, leche y agarosa, construidos según el protocolo establecido en la Sección 3.1.1, son de geometría de bloque, como se esquematiza en la Figura 4.14, y se fabrican con diferentes inclusiones, indicadas en la Tabla 4.7 (el centro de coordenadas coincide con el centro geométrico del fantoma).

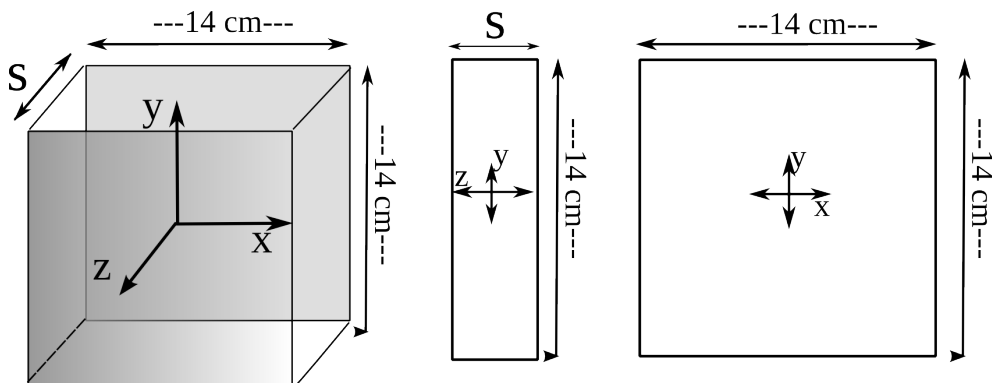


Figura 4.14: Esquema de la geometría de los fantomas de agarosa.

³Tinta de impresora a chorro de tinta, marca Powertec[®] especialmente fabricada para impresora HP.

Fantoma	s (mm)	Nº de inclusiones	Diámetro (mm)	Posición (x,y,z) (mm)	Tipo
FA1	40	1	$\phi_1 = 10$	(-3, -3, 0)	A
FA2	39	1	$\phi_1 = 10$	(-2, 0, 0)	A'
FA3	37	2	$\phi_1 = 10$	(-12, 2, -5)	A
			$\phi_2 = 10$	(17, 2, -5)	A
FA4	39	2	$\phi_1 = 10$	(-12, 0, -3)	A
			$\phi_2 = 6$	(10, 0, -2)	A
FA5	40	2	$\phi_1 = 10$	(-2, -5, 0)	A
			$\phi_2 = 6$	(12, -5, 0)	A
FA6	37	2	$\phi_1 = 10$	(-8, 2, -2)	B
			$\phi_2 = 10$	(14, 2, -2)	A
FA7	40	2	$\phi_1 = 10$	(-10, 0, -5)	B
			$\phi_2 = 10$	(10, 0, 5)	A

Tabla 4.7: Características de los fantasmas de agarosa construidos, espesor del bloque, número de inclusiones, diámetro, posición y tipo.

Se indica el tipo de inclusión, las tipo **A** y **A'** son inclusiones líquidas construidas la primera con contenido de agua destilada y la segunda con las proporciones de Leche:Agua:Tinta de 10 : 90 : 0, ambos tipos simulando quistes, fabricadas con la técnica de esferificación inversa de la cocina molecular (Sección 3.1.1), y las tipo **B** con las proporciones de 35 : 65 : 6×10^{-6} de Leche:Agua:Tinta, construidas con el agregado de 2% de agarosa, simulando una inhomogeneidad de las características ópticas de un tumor [3,27].

A continuación se presentan los resultados del análisis de estos fantasmas: propiedades ópticas del fantoma huésped, las imágenes de transmitancia de campo completo y los perfiles de transiluminancia.

4.2.2.1. Propiedades ópticas

Para obtener las propiedades ópticas del huésped, se toman las curvas temporales en posiciones alejadas de las heterogeneidades, donde su influencia sobre las DTOFs es nula, y se ajustan con el modelo teórico correspondiente, de la ecuación 3.4.

Se toman las curvas temporales (o DTOFs) en diferentes puntos para poder estudiar la homogeneidad del fantoma construido. Es posible corroborar tal homogeneidad alcanzada durante el proceso de elaboración de los fantasmas (descrito en Sección 3.1.1) de los valores de la Tabla 4.8.

Las propiedades ópticas de las inclusiones tipo **A** se consideran iguales a las del agua,

(x,y)	(50mm,50mm)		(50mm,-50mm)		(-50mm,50mm)		(-50mm,-50mm)		Promedio	
Fantoma	μ_a	μ'_s	μ_a	μ'_s	μ_a	μ'_s	μ_a	μ'_s	μ_a	μ'_s
FA1	0.0203	0.609	0.0203	0.579	0.0199	0.590	0.0213	0.606	0.0205	0.596
FA2	0.0091	0.689	0.0090	0.671	0.0091	0.679	0.0091	0.689	0.009	0.68
FA3			0.009	0.671	0.0091	0.679			0.009	0.68
FA4	0.0083	0.881	0.0084	0.875	0.0082	0.811	0.0085	0.893	0.008	0.87
FA5	0.0089	0.743	0.0087	0.767	0.0086	0.745	0.0086	0.756	0.008	0.76
FA6			0.0090	0.817	0.0086	0.745			0.009	0.76
FA7	0.019	0.676	0.0193	0.707	0.0193	0.675	0.0192	0.653	0.0193	0.678

Tabla 4.8: Tabla de las propiedades ópticas de los fantasmas obtenidas de los ajustes de las diferentes DTOFs en las posiciones indicadas, y los correspondientes promedios. Todos los valores de las propiedades ópticas están indicados en mm^{-1} .

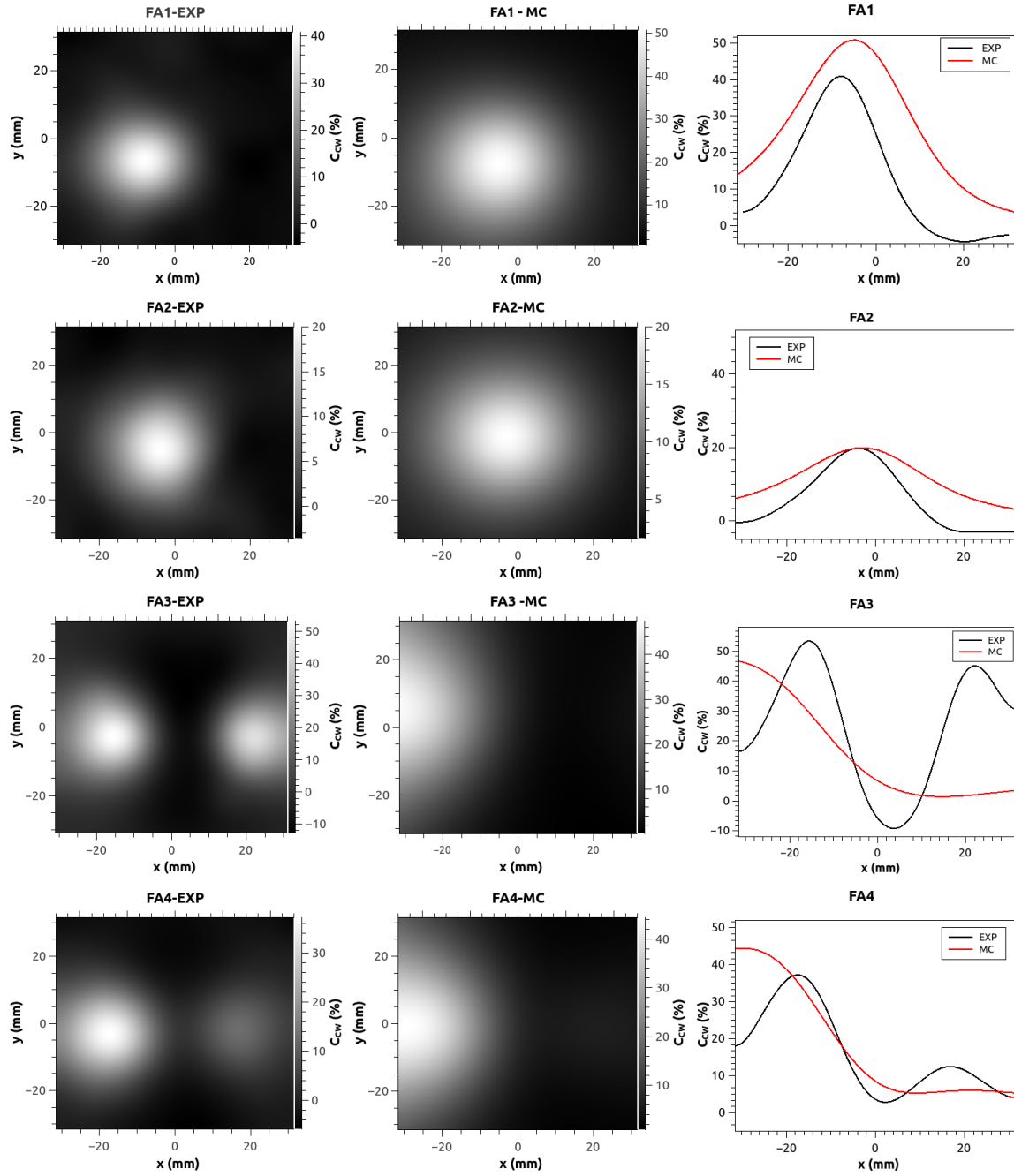
las del tipo **B** iguales a las de un tumor, es decir, del mismo coeficiente de scattering reducido que el medio huésped y el doble de coeficiente de absorción.

4.2.2.2. Imágenes de transmitancia de campo completo

En la Figura 4.15 pueden observarse los mapas de contraste $C_{CW}(x, y)$ obtenidos para los fantasmas de FA1 a FA7 resultantes de aplicar la ecuación 3.3 a las imágenes normalizadas según el proceso de normalización descrito en la Sección 3.2.1.1 para cada posición central, es decir, para la imagen donde el centro geométrico del fantoma coincide con el eje óptico, es decir en $(x, y) = (0, 0)$ (mirar grilla de la Figura 3.4, punto central). Los gráficos muestran los resultados experimentales para cada uno de los siete fantasmas de agarosa estudiados, acompañados de los obtenidos a partir de las imágenes simuladas. Además, los perfiles de contraste a lo largo de la dirección x , tomados en la coordenada y donde se maximiza el contraste.

En cuanto a los resultados experimentales: en todos los casos, puede asegurarse la presencia de inclusiones, debido a la diferencia relativa de absorción o scattering de las mismas respecto del huésped. Utilizando este análisis de normalización de imágenes no es posible determinar el valor de las propiedades ópticas de las inclusiones, pero sí es posible detectar variaciones de la atenuación efectiva del medio estudio, es decir, huésped e inhomogeneidades.

Las posiciones de los valores extremos de contraste porcentual (máximos o mínimos), observables en los perfiles correspondientes (columna derecha de la Figura 4.15) pueden considerarse coincidentes, dentro de un margen, con las posiciones reales de las inclusiones.



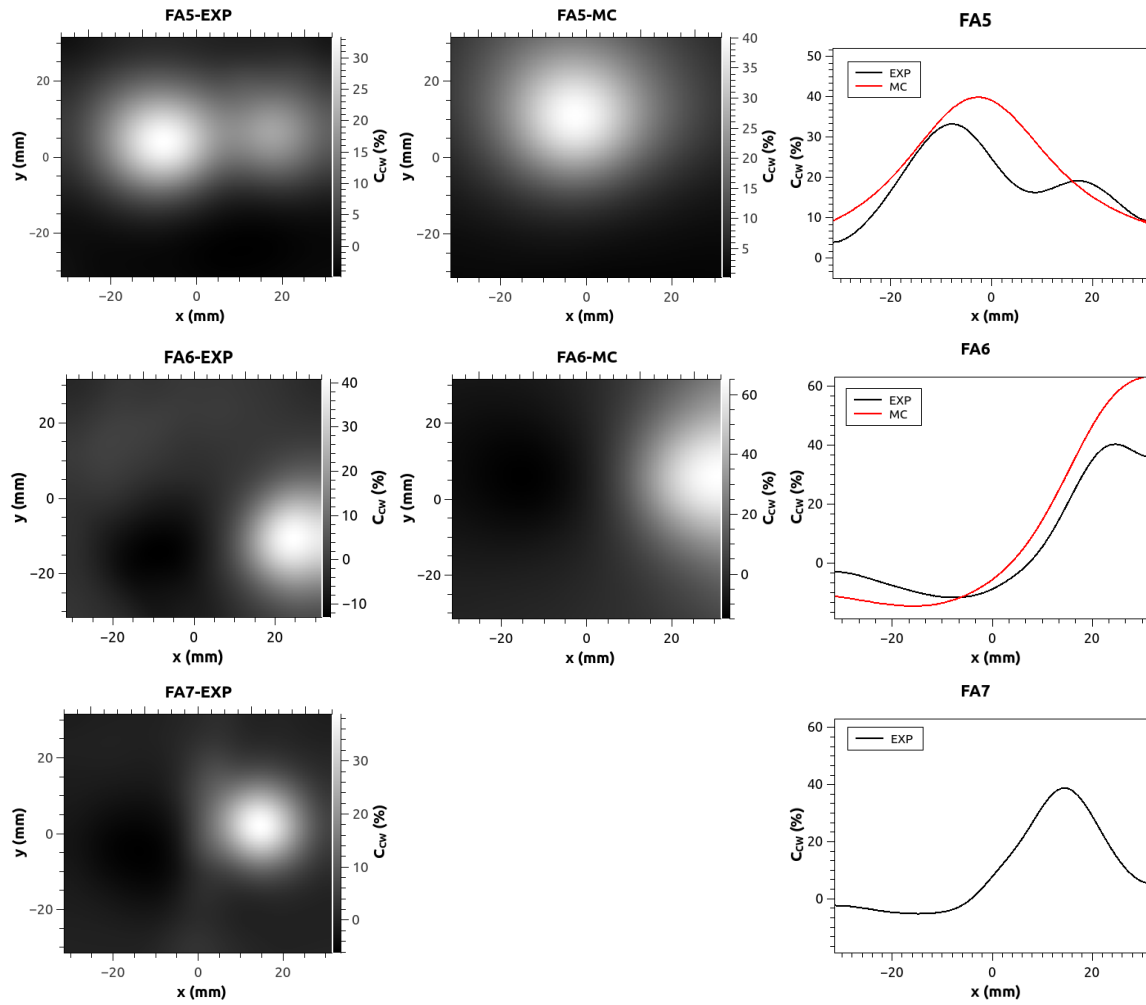


Figura 4.15: Mapas de contraste $C_{CW}(x, y)$ obtenidos a partir de la imágenes normalizadas de fantasmas FA1 a FA7, mostrando los resultados experimentales (EXP), los simulados (MC) y el contraste en función de la coordenada x correspondiente a cada par, tomado en cada caso para la posición y donde es máximo. A modo de ayuda visual, se eligen las mismas escalas para los fantasmas entre el 1 y 5, y para los últimos dos.

Los corrimientos de las manchas que representan las inclusiones en los respectivos fantomas heterogéneos, pueden atribuirse a que las inclusiones no se encuentran localizadas en el eje óptico del sistema fuente-cámara en todos los casos, como ya se indicara en los resultados de transmitancia de fantomas líquidos, debido a la distribución de trayectorias más probables de los fotones, corrimientos esquematizado en la Figura 4.10.

Considerando los perfiles de contraste porcentual en función de x en la Figura 4.15, tomados en la posición y central de las inhomogeneidades controladas, mostradas en la columna derecha (línea negra), es posible distinguir la diferencia en valores para los diferentes tamaños y tipos de inclusiones. De estos gráficos podemos realizar las siguientes observaciones:

- Los contrastes $C_{CW}(x)$ para los fantomas FA1 y FA2 son de 40 % y 20 % respectivamente, lo que es consistente con el hecho de que el FA1 contiene una inhomogeneidad de scattering nulo, tipo **A**, comparada a la de bajo scattering tipo **A'** contenida en el FA2.
- Si bien, el huésped del FA1 tiene el doble de absorción que el huésped FA2, sus coeficientes de scattering reducido son similares, y el contraste debido a las inclusiones puede atribuirse principalmente a la diferencia de absorción relativa con ellas.
- Evaluando las imágenes experimentales obtenidas para los fantomas FA3, FA4 y FA5, la presencia de las dos inclusiones de nulo scattering, tipo **A**, es evidente, indicando la sensibilidad del método a las variaciones de este parámetro.
- Para inclusiones de diámetro más pequeño, de 6 mm, contenidas en FA4 y FA5, C_{CW} es hasta 20 % menor comparado con el contraste de la inclusión de 10 mm de diámetro contenida en el mismo fantoma. Considerando la Figura 3.8 (b), esta reducción en contraste puede ser explicada porque para una inclusión más pequeña hay un volumen menor de caminos de fotones que es afectado por la presencia de la misma, según la distribución de caminos más probables (Figura 2.6).
- Consistentemente con el punto anterior, para el caso del FA3, con dos inclusiones del mismo tamaño e iguales propiedades ópticas, el contraste debido a cada una es comparable, y pueden resolverse claramente.

- El caso de los fantasmas FA6 y FA7, donde están contenidas inclusiones de nulo scattering, tipo **A**, a la izquierda de las imágenes, combinadas con inclusiones de alto scattering, con el mismo μ'_s del huésped y doble μ_a , tipo **B** a la derecha, es posible distinguir un contraste positivo para el primer caso y negativo para el segundo, como es de esperarse.
- En el FA6, el contraste negativo de -12% para la inclusión tipo **B**, indica la naturaleza absorbente de dicha heterogeneidad, mientras que para la inclusión tipo **A** el valor para el contraste es de 40% , debido a la baja absorción y scattering nulo, relativo al huésped. Este valor de contraste es del orden de los encontrados en otros fantasmas con el mismo tipo y tamaño de inclusiones.
- El FA7, a diferencia del FA6, tiene las inclusiones ubicadas a la misma distancia en x pero a diferentes profundidades, es decir, diferentes posiciones z . De esta disposición, puede entenderse la diferencia en los perfiles de contraste, presentándose una mejor definición para el caso del FA7.

Como se observa en la Figura 4.15, cada imagen central es contrastada con la imagen obtenida de una simulación de MC (gráficos de la columna central de la figura). De ellas, puede hacerse una análisis comparativo, según:

- En general, los perfiles de las imágenes simuladas son comparables con las experimentales, coincidiendo la localización y el valor de contraste porcentual.
- Como una evaluación independiente, los resultados de MC validan el procedimiento experimental y los resultados obtenidos para este tipo de fantasmas.
- En los fantasmas con inclusiones de pequeño diámetro, casos de FA3 y FA4, las simulaciones no llegan a generar un contraste suficiente para dichas inclusiones que permita distinguirlas, como sí ocurre en el caso experimental.
- Considerando el caso donde las dos inclusiones se encuentran más próximas entre sí, fantoma FA5, ambos contrastes quedan indistinguibles en un solo y no pueden ser resueltas con este método numérico.

- Para FA6, donde se encuentran embebidas ambos tipo de inclusiones, la simulación logra replicar los resultados experimentales de manera aceptable.

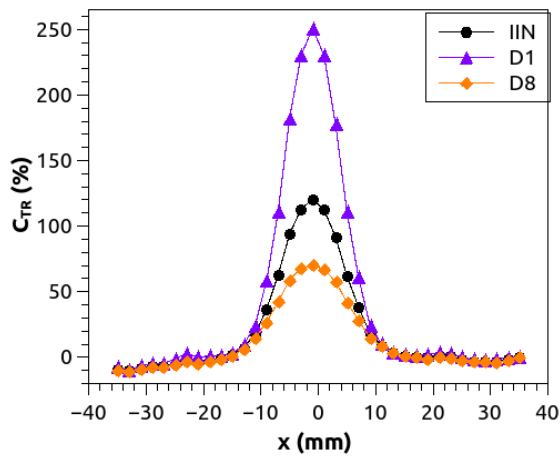
4.2.2.3. Perfiles de transiluminancia

En la Figura 4.16 se presenta el cambio porcentual de los perfiles de transiluminancia en la dirección x , es decir $C_{TR}(x)$, con el origen tomado en el centro del fantoma, según el esquema de la Figura 4.14, en pasos de 2 mm y a la altura correspondiente a la posición central y de las inclusiones. Dicho perfil se construye como se detalla en la Sección 3.2.2.2, de las DTOFs adquiridas en cada posición, y obteniendo la variación porcentual según la ecuación 3.5. Los gráficos combinan para cada fantoma los tres parámetros de interés: los puntos negros representan la IIN, la estrella azul el número normalizado de fotones en el primer decil y los triángulos rojos el número normalizado de fotones del octavo decil, todos llevados a los cambios porcentuales por la ecuación 3.5.

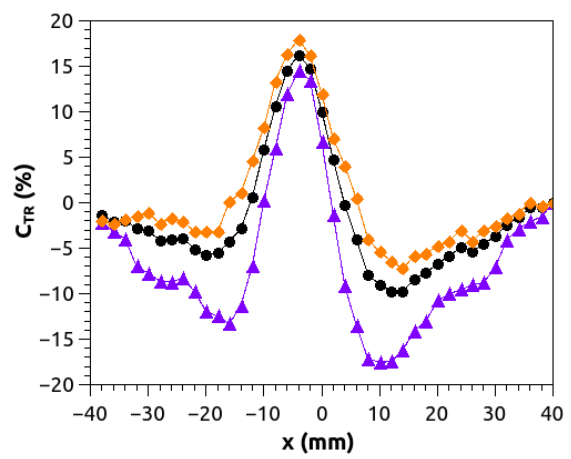
En general, de la comparación de los parámetros de la figura se puede apreciar que el D1 da una mayor variación, indicando, por lo tanto, que es el parámetro más sensible a las variaciones relativas de scattering. Un claro ejemplo es el fantoma FA5, que incluye dos heterogeneidades cercanas entre si (Ver Tabla 4.7), y el D1 puede identificarlas claramente, mejor que la IIN, mientras que el D8 falla para distinguirlas.

Puede analizarse el cambio porcentual de los perfiles de transiluminancia de la Figura 4.16 según:

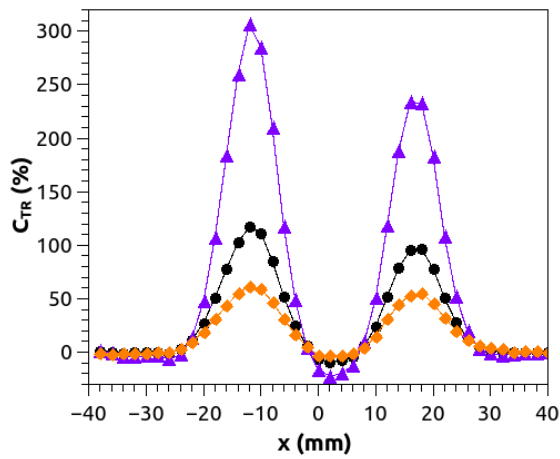
- No hay corrimiento de contraste, o es menor que la resolución (las curvas temporales son adquiridas en pasos de 2 mm, con una fibra óptica de 3 mm de diámetro). Esta es una clara ventaja respecto a las medidas de transmitancia de campo completo.
- Comparando los perfiles de los fantomas FA1 y FA2, ambos conteniendo una inclusión del mismo tamaño, pero la primera una inclusión tipo **A** de scattering nulo, y la segunda una inclusión tipo **A'** de bajo scattering, los valores máximos son notablemente mayores para el primer fantoma. De acuerdo con la ecuación 3.5, el FA1 presenta una IIN 35 % mayor que la del FA2. Consistentemente, el valor de D8 es 10 % mayor que el del FA2, y para el caso del D1, es 70 % mayor. El primer decil presenta el mayor cambio, en congruencia con una mayor variación relativa de las



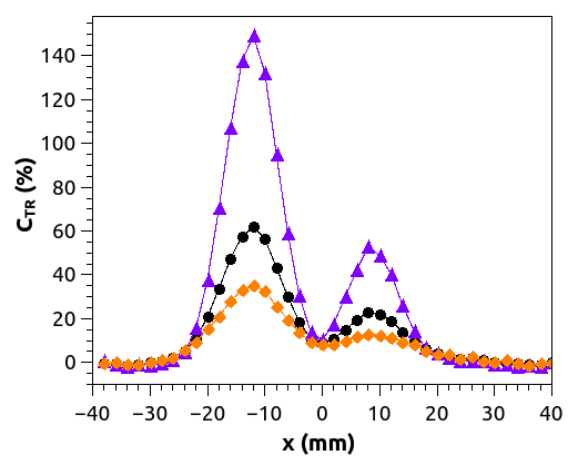
(a)



(b)



(c)



(d)

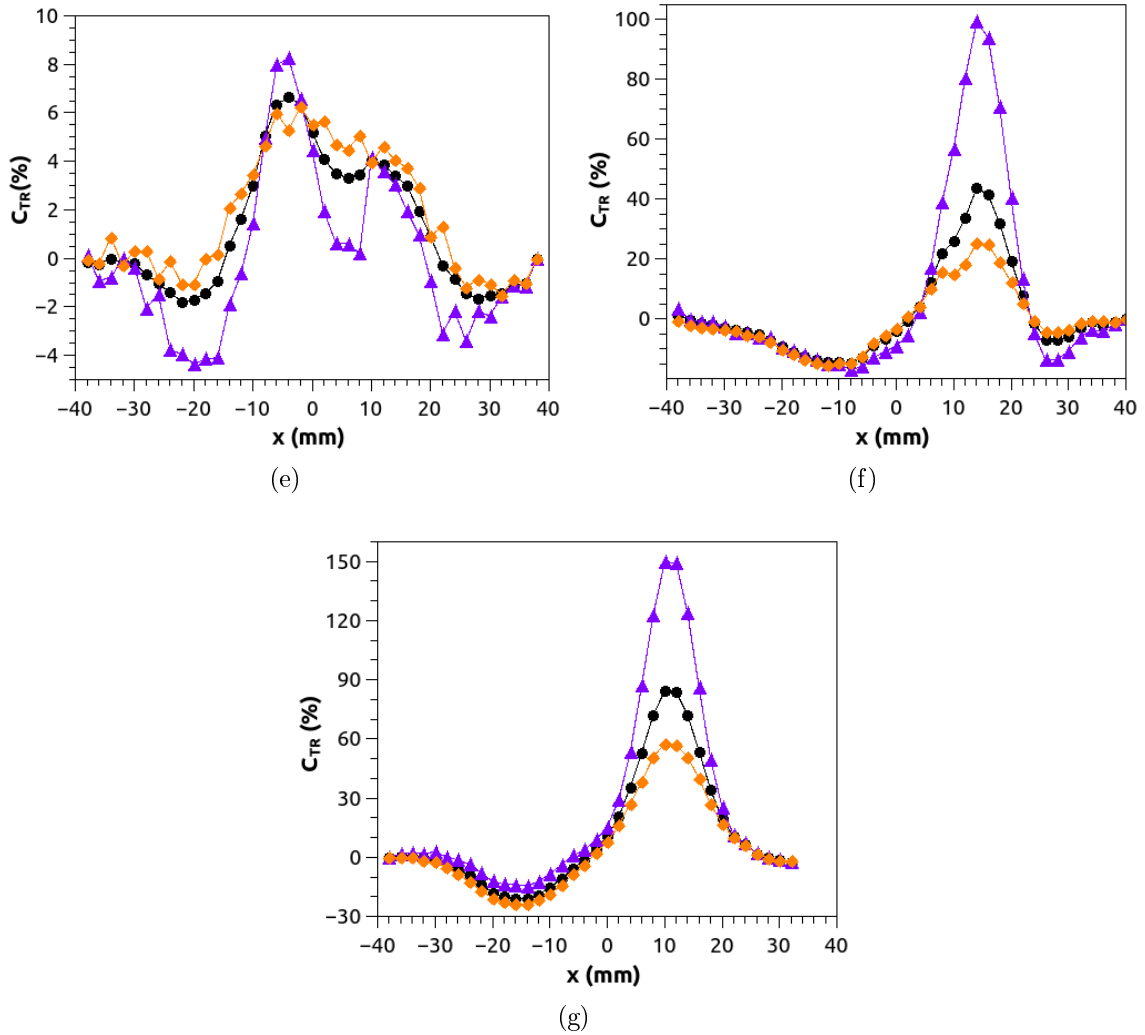


Figura 4.16: Perfiles de transiluminancia de los fantasmas de agarosa, tomadas en la posición y central de las inclusiones, a lo largo de una línea en x , (a) FA1, (b)FA2, (c)FA3, (d)FA4, (e)FA5, (f) FA6, (g)FA7. (Dada la diferencia de valores de los contrastes, cada fantoma tiene seleccionada una escala acorde.)

propiedades de scattering de la inclusión respecto al huésped.

- Observando los perfiles de los fantasmas FA3 y FA4, ambos con inhomogeneidades de scattering nulo y diferentes diámetros (ver Tabla 4.7) los valores obtenidos de las integrales presentan valores máximos menores para el FA4, para los tres parámetros analizados. Esto puede atribuirse al hecho de que el fantoma FA4 contiene una inclusión de la mitad del diámetro, produciendo una reducción efectiva menor de los coeficientes de scattering y absorción.
- El FA5, que contiene dos inclusiones de scattering nulo cercanas entre sí, es el ejemplo más claro de que el D1 contiene la información más relevante de los cambios de scattering relativo, siendo el único de los tres parámetros que distingue claramente las posiciones de las mismas.
- Del análisis del cambio porcentual del perfil de transiluminancia respectivo al fantoma FA6, presenta el máximo valor correspondiente a la inhomogeneidad de scattering nulo, mostrando el cambio más significativo en el D1, coincidente con un cambio mayor en el coeficiente de scattering relativo al huésped. El perfil también muestra una región de valores menores que aquellos de la región de la inclusión con doble absorción, tipo **B**, mostrando que tanto los deciles como la IIN muestran un cambio porcentual aproximadamente igual. Es interesante notar que estas variaciones no son tan pronunciadas como las que presentan las inclusiones de bajo o nulo scattering. Esto puede explicarse por el hecho de que la diferencia de absorción de la inclusión es sólo de un factor 2 relativo al huésped, mientras que en el caso de la inclusión de tipo **A**, este cambio relativo con el coeficiente de absorción de un orden de magnitud y el de scattering mucho mayor.
- El FA7, que es equivalente al FA6, pero donde se ha variado las profundidades (posición z) de las heterogeneidades, exhibe también los contrastes correspondientes: negativo para una inclusión tipo **B** y positivo para una tipo **A**, aunque los valores varían respecto al caso de FA6. La localización sigue siendo coincidente con la posición nominal indicada en la Tabla 4.7. La diferencia en el valor del contraste puede atribuirse nuevamente a la forma de los caminos más probables de los fotones,

cuando la inclusión se encuentra centrada en z , no llega a cubrir todo el volumen del huso (Figura 2.6), mientras que cuando se halla más cercana a la fuente o al detector si lo hace, asociándose a una variación relativa mayor de las propiedades ópticas.

4.2.2.4. Comparación resultados CW y TR

Como ya se mencionara, es posible contrastar los resultados de los perfiles obtenidos para onda continua, Figura 4.15, dados por la ecuación 3.3, debido a que la información que provee es equivalente a la de los perfiles de IIN de experimentos de transiluminancia, en la Figura 4.16 (puntos negros). Con referencia a la capacidad de localizar adecuadamente las posiciones laterales de las inclusiones, la Tabla 4.9 presenta los corrimientos Δx de las posiciones extremas respecto de las posiciones reales (indicadas en la Tabla 4.7), y de los perfiles de transiluminancia TR. Puede notarse que los corrimientos en estos últimos son $\Delta x \leq 2$ mm, que es menor que el paso de escaneo de 2 mm, confirmando, por lo tanto, la capacidad de localización de la técnica resuelta en el tiempo.

El corrimiento en los experimentos de CW nuevamente se relaciona con el hecho de que las inclusiones están desplazadas respecto al eje óptico, mientras que en cada caso de la configuración experimental de trasiluminancia, las fibras emisora y detectora son utilizadas en un eje común. Con respecto a los valores extremos, no coinciden en todos los casos, difiriendo mayormente para cada análisis, CW y TR, en los casos con dos inclusiones de scattering nulo, es decir, los fantasmas FA3, FA4 y FA5. Esto puede ser atribuido al ruido introducido por la mayor intensidad debido a estas inclusiones de nulo scattering y baja absorción durante la adquisición de las DTOFs, que son altamente sensibles al ruido.

El uso de este tipo de fantasmas puede tener otra posible fuente de error: a lo largo del proceso de medición al desplazar las fibras durante el escaneo en transiluminancia, puede ocurrir que estas no permanezcan haciendo contacto con la superficie del fantoma, o que se hundan en él (ya que si bien son fantasmas sólidos, su consistencia gelatinosa no los hace resistentes a fuertes compresiones), variando así el espacio de vuelo de fotones entre la fuente y el detector. Ésto no sucede para los fantasmas contenidos en la cubeta de vidrio o los sólidos de resinas, ya que se utiliza un sistema de resorte o compresión, para que las fibras permanezcan siempre en contacto con las caras de los fantasmas, sin romperlos ni

	Inclusión 1				Inclusión 2			
	$\Delta x(\text{mm})$		Valor extremo		$\Delta x(\text{mm})$		Valor extremo	
Fantoma	CW	TR	CW	TR	CW	TR	CW	TR
FA1	-7	+2	80 %	120 %				
FA2	-4.0	-0.5	20 %	16 %				
FA3	-3.5	+0.5	53 %	116 %	+5.0	0.0	45 %	55 %
FA4	-5.5	-0.5	37 %	116 %	+7.0	-1.5	12 %	23 %
FA5	-5.5	-1.5	33 %	6 %	+5.0	-1.5	19 %	4 %
FA6	+0.5	-0.5	-12 %	-16 %	+10	0.0	40 %	43 %
FA7	-4.5	-2.0	-5.3 %	-21 %	+4.7	0	39 %	84 %

Tabla 4.9: Tabla comparativa entre valores de contrastes porcentuales y sus corrimientos obtenidos en transmitancia de onda continua y de los perfiles IIN obtenidos con experimentos resueltos en el tiempo, correspondientes a los gráficos de las Figuras 4.15 y 4.16.

separarse de ellas.

4.2.3. Fantomas de resina epoxy

Los fantomas de resina heterogéneos aquí estudiados se construyen a partir del protocolo establecido en la Sección 3.1.1, con las características geométricas de la Tabla 4.10.

Fantoma	Nº de inclusiones	Diámetro (mm)	Posición (x,y,z) (mm)	Tipo
FR1	1	$\phi_1 = 10$	(0, 0, 0)	A
FR2	1	$\phi_1 = 10$	(0, 0, 0)	B
FR3	2	$\phi_1 = 10$	(-10, 10, 3)	A
		$\phi_2 = 10$	(10, -10, -3)	B
FR4	2	$\phi_1 = 10$	(-10, 10, 3)	A'
		$\phi_2 = 9$	(10, -10, -3)	B

Tabla 4.10: Características de los fantomas de resina contruidos, número de inclusiones, diámetro, posición y tipo.

4.2.3.1. Propiedades ópticas

Siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3.2.2.1 se determinan, mediante transmitancia resuelta en el tiempo y posterior ajuste de las curvas temporales, las propiedades ópticas de los fantomas huésped y del bloque de donde se extraen las inclusiones tipo **B**.

Resulta de interés notar aquí que se evidencia la desventaja de los fantomas de resina en cuanto a su reproducibilidad, ya que aún siguiendo el mismo protocolo y utilizando las

Fantoma	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu'_s(\text{mm}^{-1})$
FR1-huésped	$0,0065 \pm 0,0004$	$1,45 \pm 0,02$
FR2-huésped	$0,0065 \pm 0,0004$	$1,38 \pm 0,02$
FR3-huésped	$0,0032 \pm 0,0009$	$1,28 \pm 0,02$
FR4-huésped	$0,0031 \pm 0,0003$	$1,26 \pm 0,03$
Inclusión tipo B	$0,008 \pm 0,0003$	$0,67 \pm 0,03$

Tabla 4.11: Propiedades ópticas de los fantasmas huésped de resina, y de inclusión difusiva.

mismas cantidades y proporciones de los componentes que los constituyen, los valores de las propiedades ópticas resultantes varían en hasta el doble para el coeficiente de absorción y de hasta un 50 % para el coeficiente de scattering reducido para los fantasmas huésped. En cuanto a la inclusión tipo **B** extraída de un bloque construido con anterioridad (como se detalla en el protocolo de fabricación) con las proporciones seleccionadas de TiO_2 y de tóner para obtener un coeficiente de scattering reducido similar al medio y uno de absorción de al menos el doble, se observa de la tabla que el primero es de la mitad del valor y el segundo sólo alcanza esta condición para algunos casos (de los fantasmas 3 y 4).

4.2.3.2. Imágenes de campo completo

Siguiendo el método descrito en la Sección 3.2.1.1, se toman las imágenes de campo completo de los fantasmas FR1 a FR4, realizando un total de 25 medidas para cada caso, para proceder luego con la normalización de las mismas, y definir los mapas de contraste $C_{CW}(x, y)$ a partir de la ecuación 3.3. En la Figura 4.17 se muestran los mapas obtenidos para los cuatro fantasmas de resina estudiados.

El caso (a), que corresponde al FR1, donde la inclusión es difusiva, el contraste que se halla es pequeño, y se presentan lo que parecen artefactos en la imagen. Considerando las propiedades ópticas del fantoma, se tiene que la inclusión es dos veces más absorbente y su coeficiente de scattering reducido es la mitad respecto del huésped. Esta combinación produce que los contrastes se compensen. Para el caso de una inclusión traslúcida, para la que se consideran propiedades ópticas similares a las que se toman para los otros tipos de fantasmas no difusivos, el contraste es bien notorio y destacado, y la posición de su máximo coincide con la posición nominal de la inclusión, tomando un valor de 50 %, del orden de los encontrados para los otros tipos de fantasmas, como fuera presentado en las secciones anteriores de fantasmas líquidos y de agarosa.

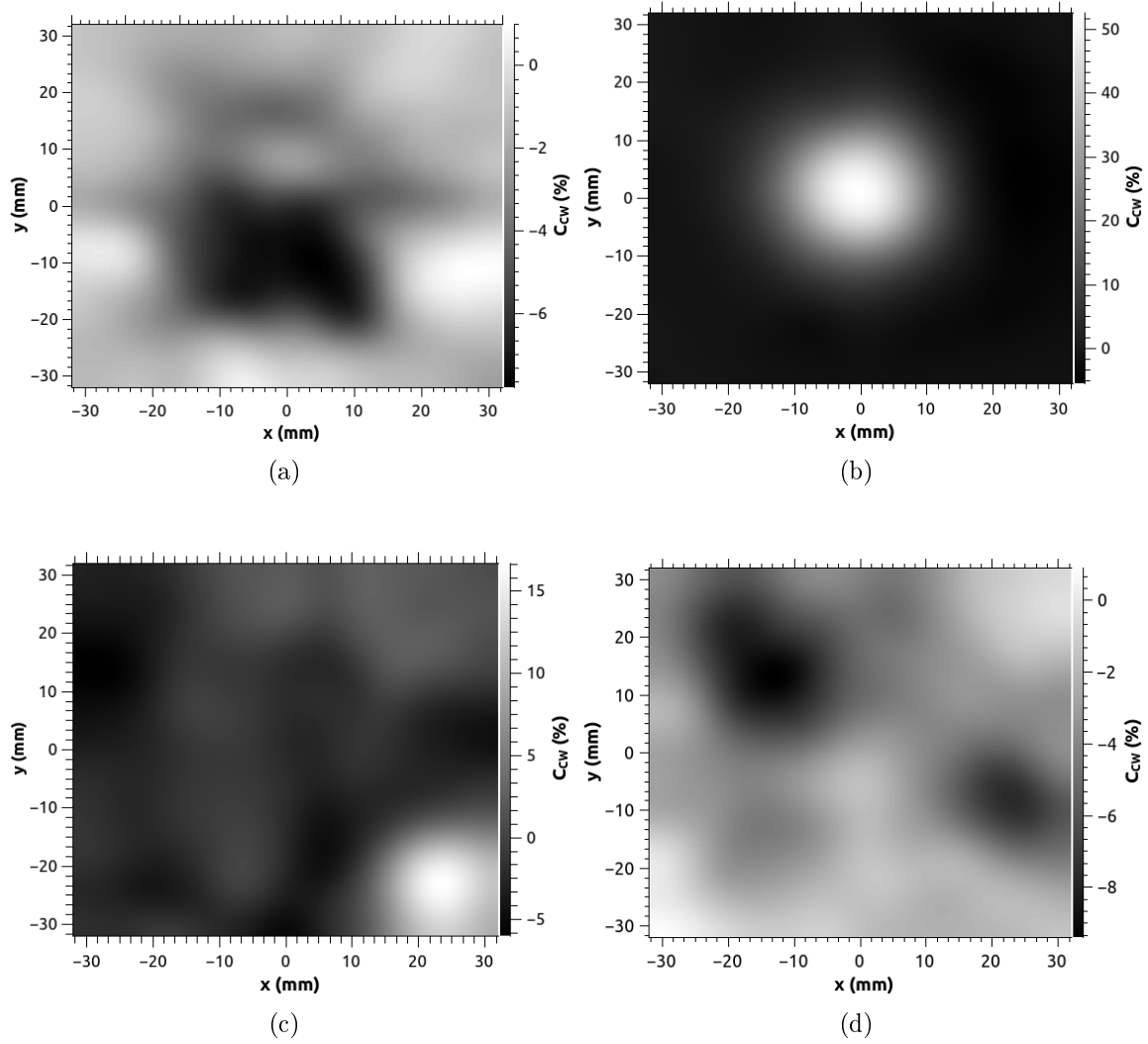


Figura 4.17: Mapas de contraste $C_{CW}(x, y)$ obtenidos a partir de las imágenes normalizadas de transmitancia de campo completo de los fantasmas de resina. (a) FR1, (b) FR2, (c) FR3 y (d) FR4.

Los FR3 y FR4 contienen dos inclusiones, una de cada tipo. De los mapas de contraste presentados en la Figura 4.17 (c) y (d), puede notarse la inclusión tipo **A** en el caso (c) del FR3, mientras que las demás inclusiones no logran ser distinguidas. En la Sección de comparación de resultados de las técnicas, número 4.2.3.4, se detalla más sobre los corrimientos respecto a las posiciones nominales de las inclusiones y los valores de contraste.

4.2.3.3. Transiluminancia

Para este tipo de fantasmas se realiza un escaneo 2D, tomando el valor de la IIN, en un área total de $50 \times 50 \text{ mm}^2$, con un total de 125 puntos equiespaciados. En la Figura 4.18 se exhiben los mapas de contraste $C_{TR}(x, y)$, definido por la ecuación 3.6, resultado de estudiar los cuatro fantasmas con heterogeneidades localizadas, según la Tabla 4.10.

Al igual que en el caso de onda continua, los mapas de C_{TR} no presentan zonas de contraste bien definidas. Puede notarse la inclusión tipo **A** en los fantasmas FR2 y FR3, gráficos (b) y (c) de la Figura 4.18, mientras que la inclusión tipo **B** tanto en el fantoma FR1 (a), como en los fantasmas FR3 (c) y FR4 (d) presentan un contraste porcentual muy bajo o indistinguible del fondo. Como se mencionó, dadas las propiedades ópticas relativas, pueden compensarse las diferencias en la intensidad [30].

4.2.3.4. Contraste resultados CW y TR

En la Tabla 4.12 se presentan los corrimientos de los contraste porcentuales y sus valores, resultantes de tomar los perfiles correspondientes a las Figuras 4.17 y 4.18. La nomenclatura ND se utiliza para cuando la técnica no distingue zonas de contraste porcentual diferenciadas del fondo. Dado que se estudian los mapas de contraste 2D los corrimientos están considerados tanto en la dirección x como en la dirección y .

Los valores de contraste para TR son mayores que para los de CW consistentes con los resultados obtenidos en los otros tipos de fantasmas, y adjudicable al ruido y las diferencias en la adquisición de los datos experimentales en las dos técnicas. Puede notarse que algunas zonas de contraste que deben aparecer debido a inclusiones de propiedades ópticas diferenciadas del huésped no se distinguen, y otras zonas que dada la escala de los mapas no pueden vislumbrarse a simple vista, pero que al trazarse los perfiles en x y en y se hacen

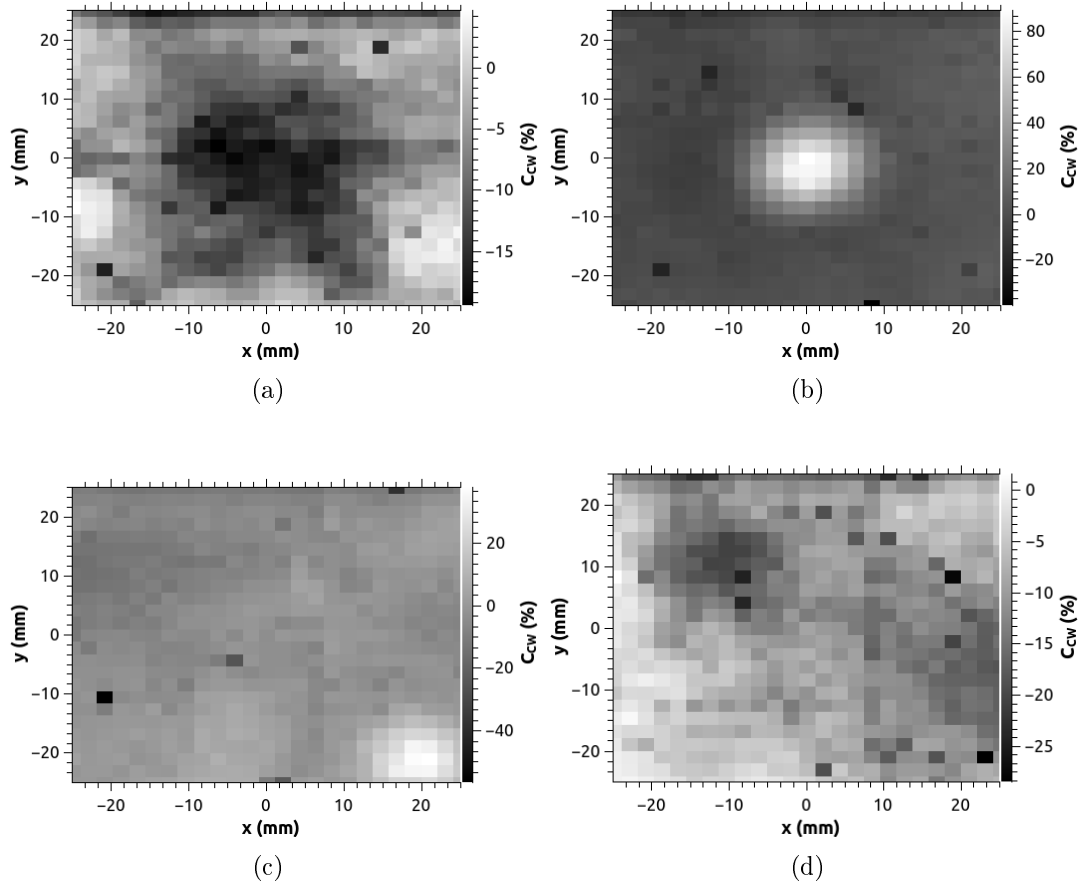


Figura 4.18: Valores de IIN para los fantasmas de resinas estudiados, en un barrido en dos dimensiones cubriendo un área de $50 \times 50 \text{ mm}^{-1}$, (a) FR1, (b) FR2, (c) FR3 y (d) FR4.

Fantoma	Inclusión 1				Inclusión 2			
	$\Delta(x, y)(\text{mm})$		Valor extremo		$\Delta(x, y)(\text{mm})$		Valor extremo	
	CW	TR	CW	TR	CW	TR	CW	TR
FR1	(5, -8)	(-6, 2)	-7 %	-20 %				
FR2	(0, 1.5)	(0, 0)	52 %	85 %				
FR3	(14, -13)	(10, -10)	16 %	38 %	(-14, 5)	ND	-6 %	ND
FR4	ND	ND	ND	ND	(9, -7)	(0, -8)	-6.5 %	-20 %

Tabla 4.12: Tabla comparativa entre valores de contraste porcentuales y corrimientos obtenidos en transmitancia de onda continua y de los perfiles IIN de experimentos resueltos en el tiempo para los fantasmas de resina. Resultados correspondientes a los gráficos presentados en las Figuras 4.17 y 4.18. Referencia ND: No Distingue.

notorias. Por ejemplo, la inclusión tipo **B** para el FR4 se manifiesta en el valor encontrado en la Tabla 4.12, aunque a simple vista, dado el ruido y su pequeño valor, no se distingue del mapa C_{TR} . Considerando el mapa de C_{CW} del mismo fantoma, puede afirmarse que la técnica de onda continua no logra encontrar dicha inclusión. No es posible, mediante ninguna de las dos técnicas, encontrar la inclusión tipo **A** ' para estos fantomas con las características ópticas particulares de los huéspedes contruidos, pero si ambas distinguen la tipo **A**, cuya diferencia de scattering relativa es mayor.

4.3. Medidas tomográficas: Caracterización de heterogeneidades inmersas

Esta sección presenta los resultados de las medidas experimentales que representan uno de los objetivos principales de esta tesis, que pretende no sólo localizar en las tres dimensiones inclusiones de tipo difusivas y, de mayor interés, de tipo no difusivas, inmersas en un medio difusivo, sino además su caracterización. Para estas medidas se elige trabajar con fantasmas huésped líquidos e inclusiones construidas de agarosa, de esta manera es posible reproducir con mayor confiabilidad las propiedades ópticas tanto del medio huésped, como de las inhomogeneidades. En la Tabla 4.13 se presentan las características geométricas de los fantasmas estudiados (la geometría está referida a la Figura 4.8 (b)).

Fantoma	Nº de inclusiones	Posición (x,y,z)mm	Tipo
F1	1	(0, 0, 0)	B
F2	2	(10, -10, 5) (-10, 10, -5)	A B

Tabla 4.13: Características geométricas de los fantasmas líquidos con inclusiones de agarosa utilizados para las medidas tipo tomográficas, número de inclusiones, posición y tipo.

Por un lado, se construyen los bloques de agarosa según el protocolo descrito en la Sección 3.1.1, uno con características ópticas difusivas, es decir, con el agregado de leche como agente dispersor y de tinta como agente absorbente, simulando un tumor, y otro bloque con agua destilada y el agregado de agarosa, simulando un quiste. Luego, se procede a realizar la mezcla para el fantoma líquido huésped, ajustando las proporciones de sus componentes de manera tal de obtener las propiedades ópticas deseadas⁴. Los valores de μ_a y μ'_s se encuentran en Tabla 4.14; las propiedades ópticas del huésped e inclusión tipo **B** se determinan a partir del método de ajuste de las curvas temporales (Sección 3.2.2.1) bajo el modelo de DA (ecuación 3.4). De los valores puede observarse que se imita efectivamente una mama con una lesión tipo tumor, cuyo coeficiente de scattering reducido es similar al de la mama y cuyo coeficiente de absorción es de al menos el doble de su valor [3, 27, 54] y una lesión tipo quiste, cuyo coeficiente de scattering reducido es cercano a cero y coeficiente de absorción es similar al del agua [18, 42, 45]. Toda la mezcla

⁴Como ya se mencionó, los fantasmas líquidos presentan esta ventaja de poder ajustar sus propiedades ópticas durante un experimento.

se coloca en una cubeta de vidrio de 40 mm de espesor, y las inclusiones son posicionadas para proceder a las medidas de interés.

Fantoma	$\mu_{a0}(\text{mm}^{-1})$	$\mu'_{s0}(\text{mm}^{-1})$
Inclusión tipo A	0.002	~ 0
Inclusión tipo B	0.041	0.85
Huésped	0.015	0.91

Tabla 4.14: Propiedades ópticas de fantoma huésped e inclusiones tipo **B** determinadas por medidas de transmitancia resuelta en el tiempo, a través del ajuste de las DTOFs descrito en la Sección 3.2.2.1. Inclusiones tipo **A** estimadas por extrapolación, coincidentes con las consideradas en [18, 20, 42, 45].

Para realizar una evaluación de los fantasmas, en cuanto a la plausibilidad de ser utilizados en un experimento tomográfico, se procede a una primera localización en el plano y una caracterización cualitativa realizando una transiluminancia 2D, para obtener mapas de contraste porcentual $C_{TR}(x, y)$ de la intensidad integrada normalizada, definidos por la ecuación 3.6, barriendo un área de $50\text{mm} \times 50\text{mm}$ en el plano (x, y) , tomando un total de 125 DTOFs en posiciones equiespaciadas. El resultado de dichos mapas se presenta en la Figura 4.19.

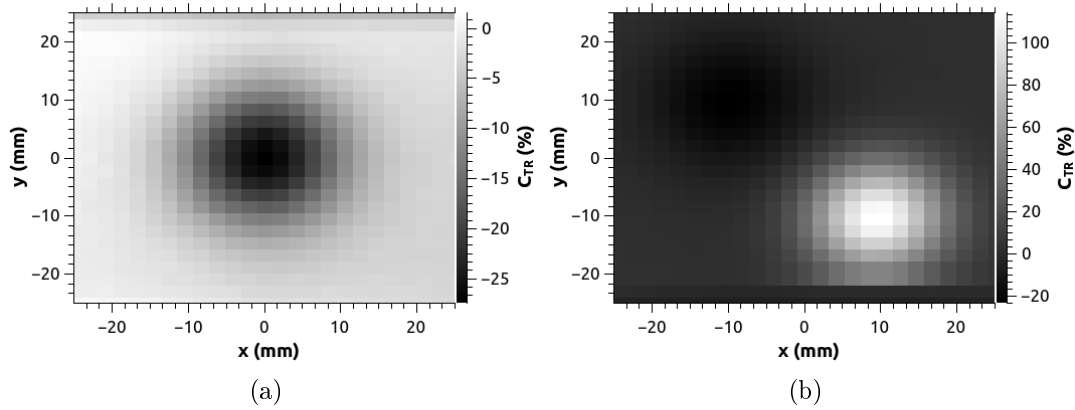


Figura 4.19: Mapas de contraste porcentual $C_{TR}(x, y)$, resultado de transiluminancia 2D para fantasmas líquidos, (a) F1 y (b) F2, referido a la Tabla 4.13.

De los mapas de contraste $C_{TR}(x, y)$ puede observarse que estos son fantasmas apropiados para experimentos de óptica difusa. Se pueden distinguir zonas de contraste positivo, cuyos máximos son coincidentes con las posiciones nominales de las inclusiones tipo **A**, y zonas de contraste negativo, cuyo valor mínimo se posiciona en el centro de las inclusiones

tipo **B** (posiciones indicadas en la Tabla 4.13). Comparando el valor de contraste negativo en ambos mapas, se extrae de la escala que ambos son aproximadamente iguales (en el primer caso es de 26 % y en el segundo del 23 %). Para el contraste positivo, se encuentra un valor máximo de 100 %, consistente con un cambio de scattering y absorción relativos considerable, y cuyo valor es del orden del contraste encontrado en experimentos previos (Sección 4.2.1.3).

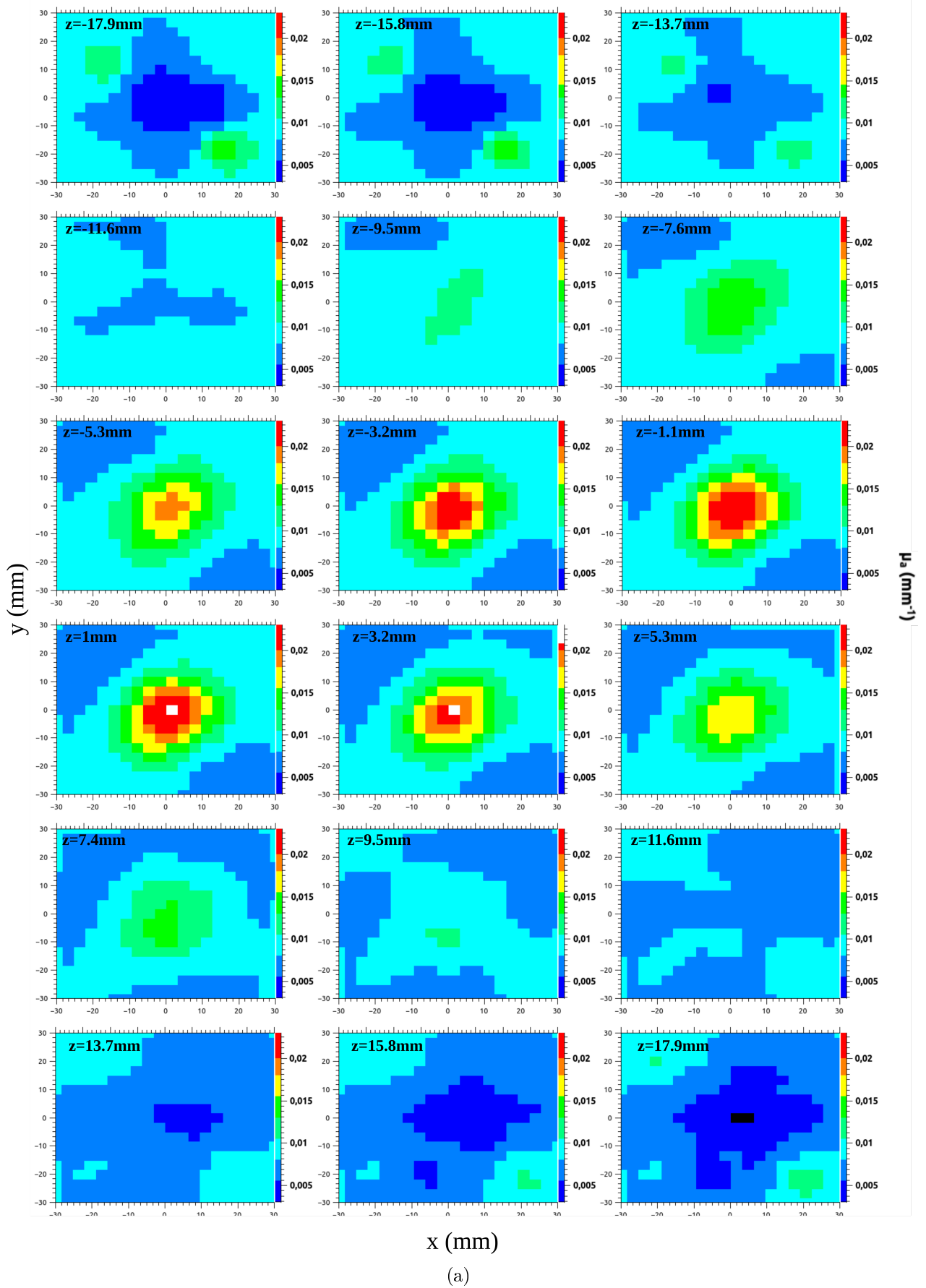
Una vez seleccionados estos fantasmas, se procede a las medidas de tomografía, empleando el arreglo experimental descrito en el capítulo anterior, en la Sección 3.3. Se toman las DTOFs en las 1296 combinaciones de fuente-detector: la fuente se mueve en un total de 16 posiciones barriendo un área de $30 \times 30 \text{ mm}^2$ y el detector en un total de 81 posiciones barriendo un área de detección de $40 \times 40 \text{ mm}^2$, y se combinan todas ellas.

El resultado del análisis serán las distribuciones espaciales de las propiedades ópticas, es decir, los valores de coeficiente de absorción y coeficiente de scattering reducido en las diferentes posiciones x , y y z . De la reconstrucción tomográfica se obtienen 20 matrices para cada uno de los coeficientes, que representan los diferentes cortes en z del fantoma, equiespaciados en el ancho del bloque (de un espesor $s = 40 \text{ mm}$). Cada matriz, de 20×20 elementos, es de dimensiones $x = 60 \text{ mm}$ y $y = 60 \text{ mm}$. El área de reconstrucción es mayor al área de adquisición de datos, ya que se consideran los fotones cuyas distribuciones de caminos (husos) se encuentran fuera del área de adquisición de las curvas.

A continuación se presenta la reconstrucción de dos fantasmas inhomogéneos: el F1, cuyo huésped e inclusión son de características ópticas que obedecen la aproximación difusiva; y el F2, cuyo huésped es difusivo y que contiene dos inclusiones, una de cada tipo, simulando una mama con dos tipos de lesiones: un quiste (que no cumple con la DA) y un tumor (referencia: Tabla 4.13).

En la Figura 4.20 se muestra la reconstrucción 3D de las propiedades ópticas obtenidas para el F1, basada en el modelo de aproximación difusiva, (a) μ_a y (b) μ'_s , en la figura se ve desde la capa 2 a la 19 (se excluyen las capas correspondientes a las caras del fantoma: el corte 1 corresponde a la cara de entrada y el corte 20 a la cara de salida).

Como se aprecia de la Tabla 4.14, la inclusión se encuentra posicionada en el centro del fantoma, y su coeficiente de scattering reducido es similar al huésped y su coeficiente de absorción es 2.5 veces mayor.



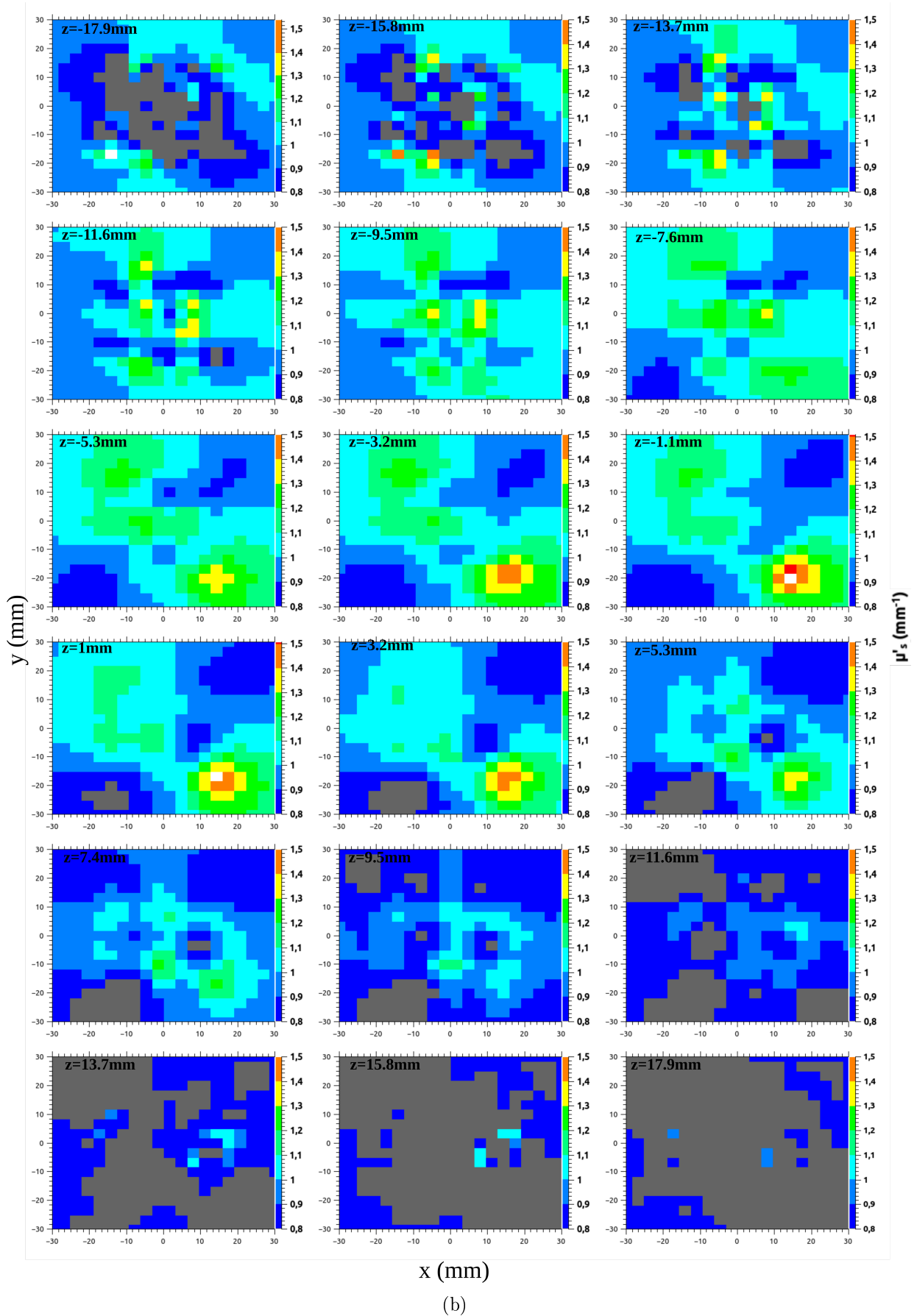


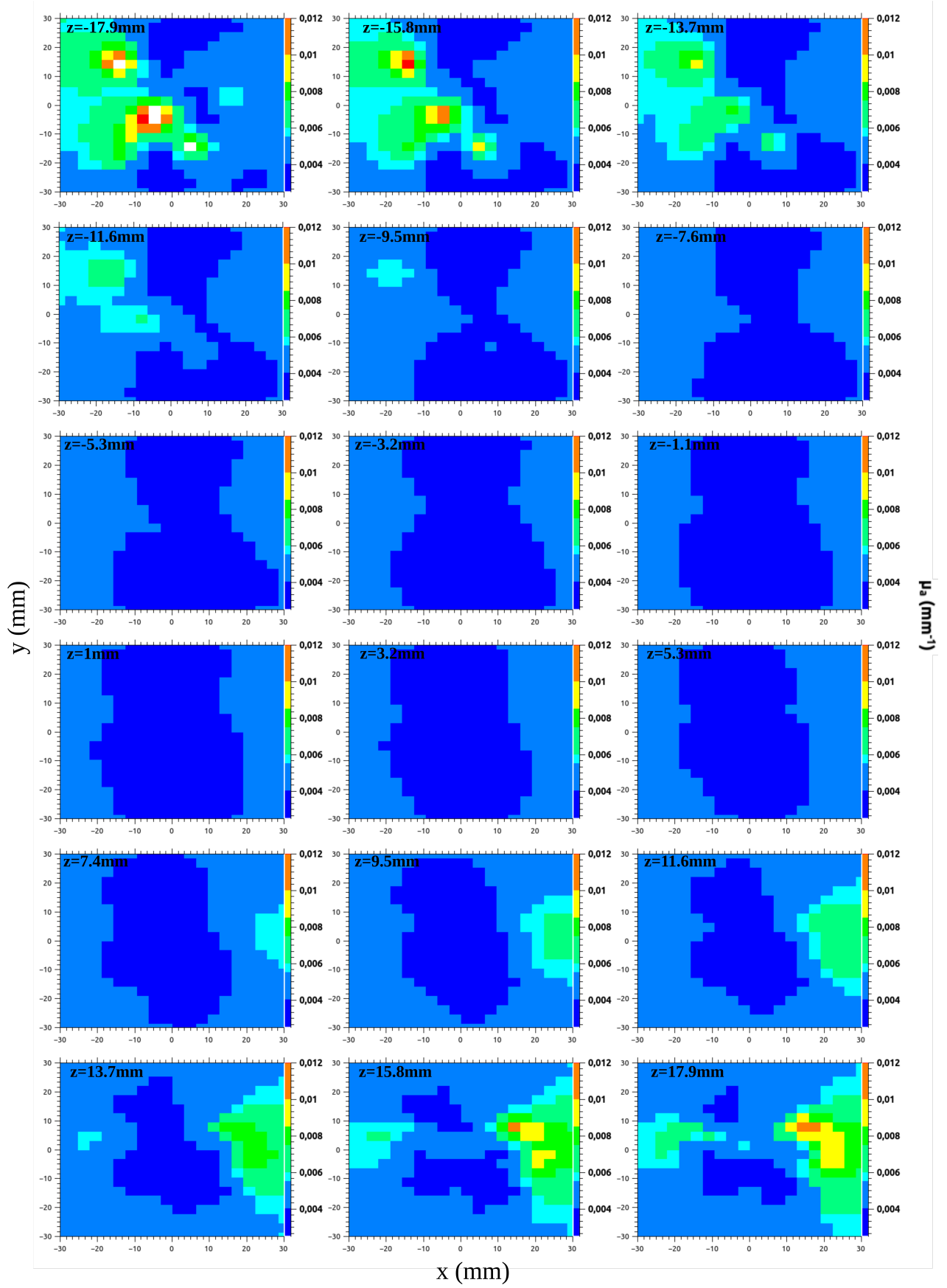
Figura 4.20: 18 cortes en z (excluyendo los coincidentes con ambas caras) del fantoma F1, indicando la distribución en el plano (x, y) de cada corte de (a) μ_a y (b) μ'_s , reconstrucción 3D de las propiedades ópticas basada en la aproximación difusiva.

Analizando la reconstrucción del parámetro μ_a , Figura 4.20 (a), logra localizarse una inhomogeneidad en las 6 capas internas, y en el centro del plano (x, y) , en coincidencia con la presencia de una inclusión en el centro del fantoma, como se observa de la posición elegida para una inclusión en la Tabla 4.13. Además, se determina correctamente el tamaño de dicha inclusión: en la dimensión z , considerando que son 6 capas, que están equiespaciadas, se determina que la inclusión es de extensión de $\sim 10\text{mm}$, y en el plano (x, y) también se logra encontrar el tamaño aproximado de la inhomogeneidad (la extensión del contraste es algunos milímetros mayor $\sim 5\text{mm}$).

En cuanto a los valores recuperados, el μ_a del huésped se encuentra entre valores que fluctúan de 0.008mm^{-1} a 0.01mm^{-1} , mientras que para la inclusión toma un valor máximo de 0.024mm^{-1} . Si bien en ambos casos el valor es menor que el presentado en la Tabla 4.14, la relación entre ambos se mantiene, es decir el μ_a recuperado de la inclusión es 2.5 veces mayor que el del huésped, que es precisamente la característica con la que se fabrica el fantoma F1, que pretende imitar las condiciones reales de tejido sano y tejido tumoral [6, 27]. Esta discrepancia en los valores absolutos entre los valores de tabla y los valores reconstruidos deviene de que los algoritmos de ajuste son diferentes, pudiendo existir una diferencia en la estimación.

Considerando la reconstrucción del coeficiente de scattering reducido, Figura 4.20 (b), sus valores fluctúan en los diferentes cortes entre 0.75mm^{-1} y 1.2mm^{-1} , pero no se distingue alguna zona en particular, exceptuando los cortes centrales, que presentan algunas zonas muy pequeñas donde μ'_s llega a alcanzar un valor de 1.4mm^{-1} que pueden considerarse como artefactos, interpretándose que no se encuentra ninguna inhomogeneidad localizada de scattering diferente al huésped, lo que coincide efectivamente con las características del fantoma (F1 en la Tabla 4.13).

Estos resultados comprueban que la reconstrucción 3D de las propiedades ópticas del F1, un fantoma difusivo con una inclusión también difusiva, logra recuperar correctamente ambas propiedades ópticas. Obtenida esta reconstrucción, se procede a evaluarla para el F2, cuyo huésped es difusivo y que contiene dos inclusiones, una de cada tipo, posicionadas según se indica en la Tabla 4.13 y con propiedades ópticas de la Tabla 4.14, obtenidas por el método de ajuste a la curva teórica (Sección 3.2.2.1). El resultado de la reconstrucción basada en la DA se observa en la Figura 4.21.



(a)

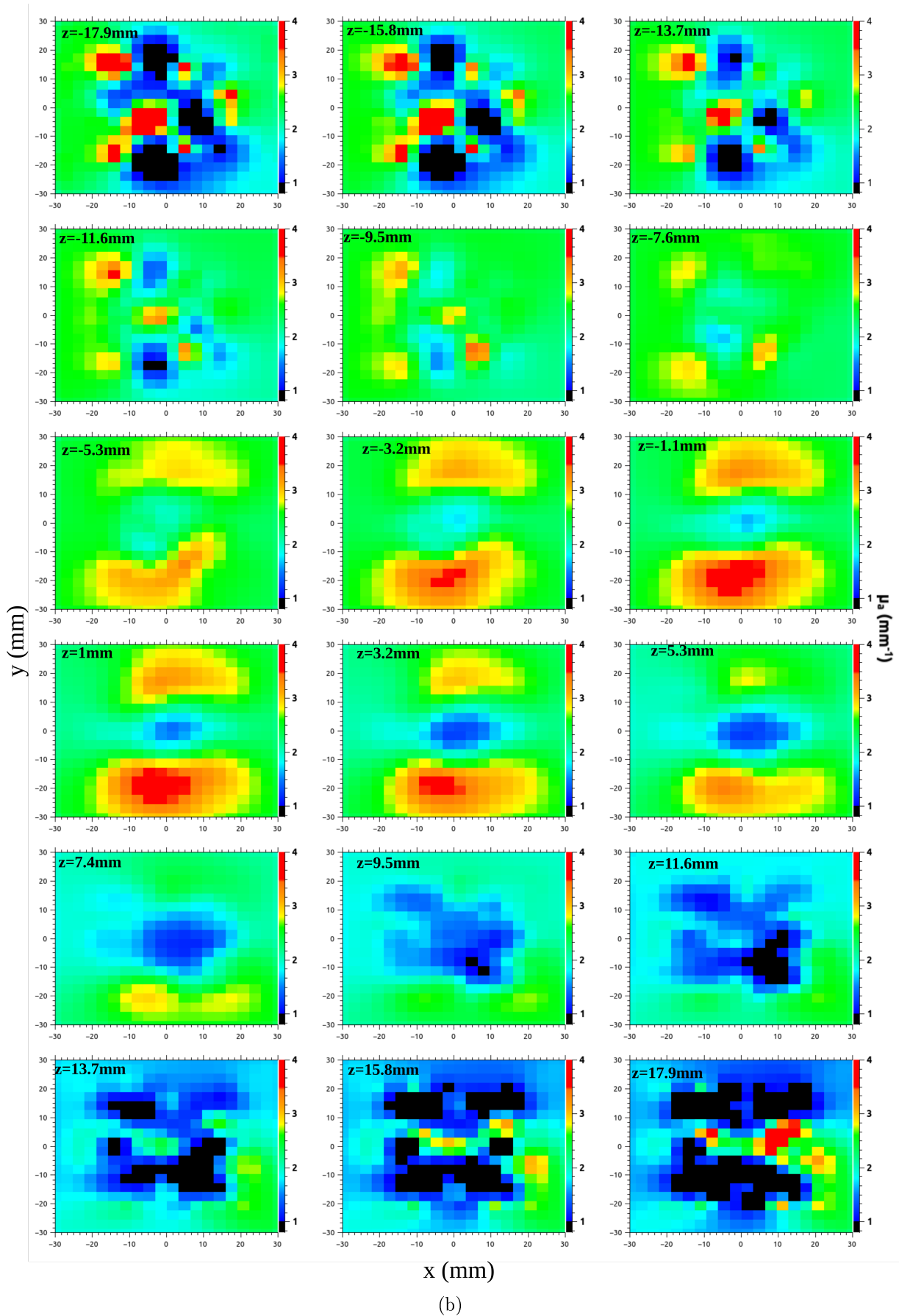


Figura 4.21: 18 cortes en z (excluyendo ambas caras) fantoma F2, indicando (a) μ_a y (b) μ'_s , reconstrucción de propiedades ópticas 3D, basada en aproximación difusiva.

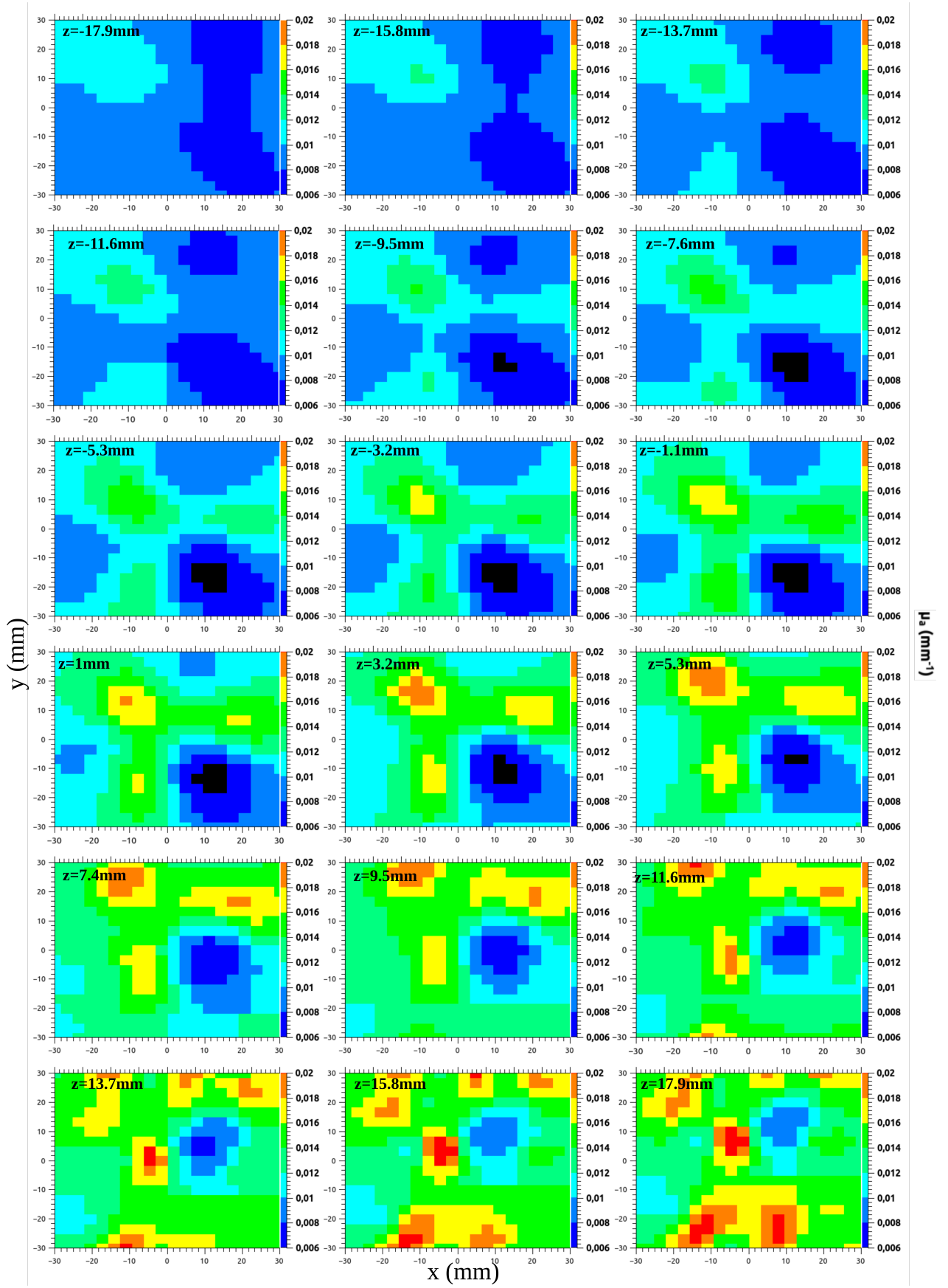
El coeficiente de absorción, Figura 4.21 (a), muestra un valor aproximado del huésped de 0.004 mm^{-1} , dicho valor es tres veces menor al valor determinado por el método de propiedades ópticas (Tabla 4.14) y de la mitad del valor reconstruido en la tomografía de F1 (cabe recordar que para ambos fantasmas se utiliza el mismo huésped). Adicionalmente, sólo es posible distinguir algunas zonas de menor absorción localizadas, pero en las capas cercanas a las caras de entrada y salida, y cuya posición no coincide con la posición nominal de ninguna de las inclusiones. Estas zonas pueden interpretarse como artefactos, que no pueden vincularse a ninguna inhomogeneidad.

Por su parte, el coeficiente de scattering reducido, Figura 4.21 (b), muestra una sobreestimación de dicho coeficiente para todas las capas, y cuyo valor ronda en $\sim 3 \text{ mm}^{-1}$. En las capas centrales aparecen zonas de valores diferenciados en el centro, pero que no llegan a tener una forma distinguida (circular, vinculado a las inclusiones presentes).

Es evidente que en esta situación una reconstrucción basada en la DA requiere de algún tipo de consideración, es decir, deben realizarse correcciones al modelo utilizado. Es aquí donde debe emplearse la metodología de error de modelo. En la Figura 4.22 se presenta la reconstrucción de los parámetros ópticos usando dicho método, (a) μ_a y (b) μ'_s (nuevamente, se muestran los 18 cortes internos en z).

La recuperación de estos dos coeficientes muestra una gran mejoría al utilizarse el error de modelo, evidenciándose la presencia de ambas inclusiones, localizadas según la Tabla 4.13, y con valores de propiedades ópticas más cercanas a las de la Tabla 4.14.

Más específicamente, la distribución de coeficiente de absorción obtenida de la reconstrucción 3D, usando el error de modelo, a partir de las curvas experimentales obtenidas para F2, Figura 4.22 (a), representa un huésped de $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$, y en los diferentes cortes pueden distinguirse dos zonas: una con mayores valores y otra con menores valores, en coincidencia con la presencia de una inclusión tipo **A** y otra tipo **B**, respectivamente. La primera alcanza valores de hasta 0.005 mm^{-1} , que es un poco mayor al coeficiente de absorción del agua; y la segunda valores de 0.022 mm^{-1} , un poco por debajo del valor establecido mediante la técnica ajuste de DTOF por transmitancia resuelta en el tiempo, sin embargo, manteniendo nuevamente la relación de 2.5 veces entre huésped e inclusión. Si bien logra reconstruir correctamente los valores, no localiza exactamente las inclusiones en la dirección z , no obstante sí logra hacerlo correctamente en el plano (x, y) , donde las



(a)

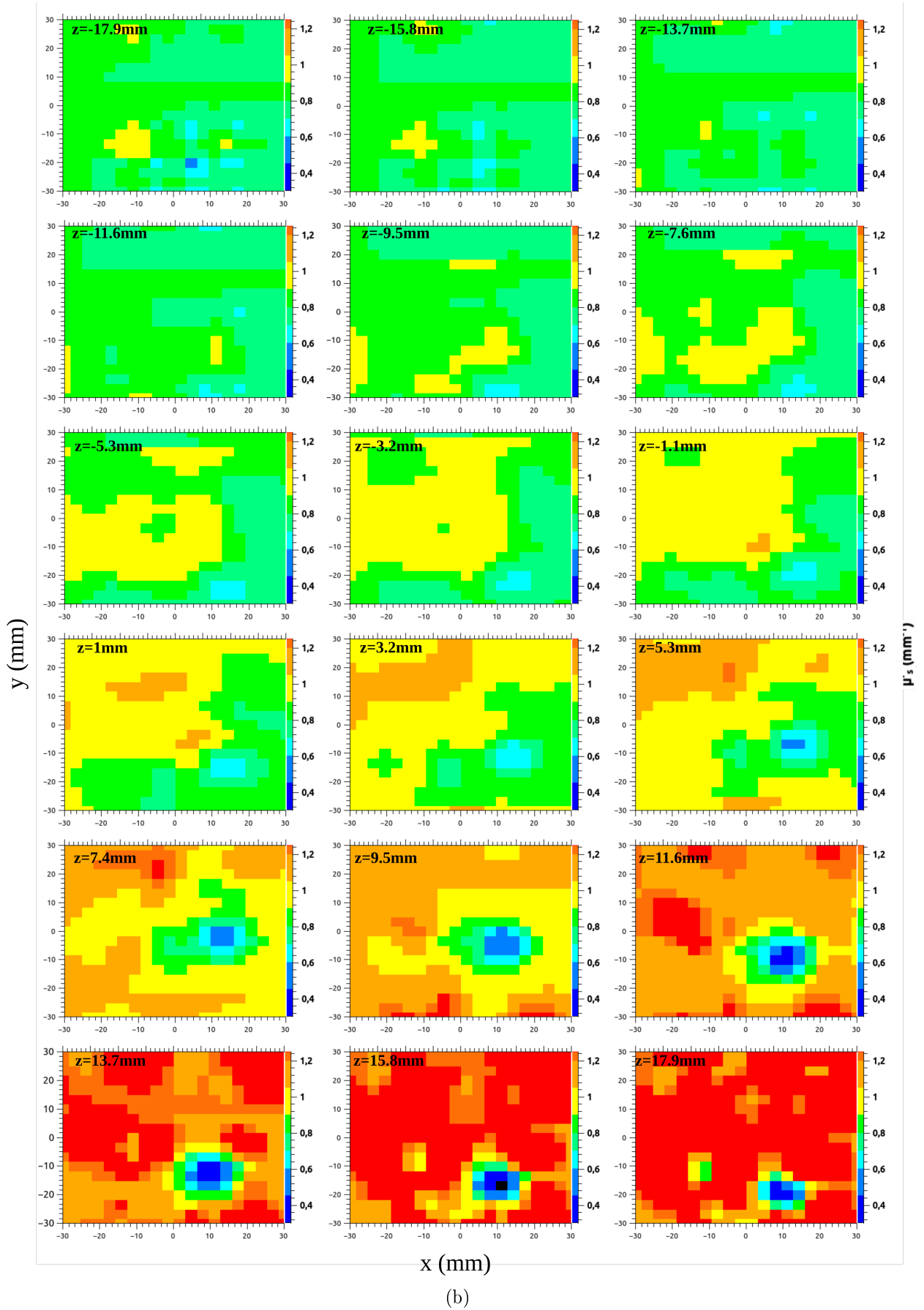


Figura 4.22: 18 cortes en z (excluyendo ambas caras) fantoma F2, indicando (a) μ_a y (b) μ'_s . Reconstrucción basada en el error de modelo.

distribuciones coinciden con las posiciones nominales de las heterogeneidades.

En el caso del coeficiente de scattering reducido recuperado, Figura 4.22 (b), se aprecia una vez más que el valor del fondo (es decir, del huésped), logra recuperarse correctamente, presentando una fluctuación entre los valores 0.8mm^{-1} y 1.2mm^{-1} , como se encuentra para el F1, también aumentando para los cortes a medida que se acercan al detector. De particular interés, se observa una zona donde el μ'_s es considerablemente menor, alcanzando valores de 0.4mm^{-1} y hasta 0.3mm^{-1} . Estas regiones se encuentran localizadas donde se posiciona la inclusión tipo **A** (Tabla 4.13), ya que logra visualizarse en las capas más cercanas a la cara de salida, teniendo una extensión similar a la nominal. Este resultado muestra la capacidad de la reconstrucción de localizar y recuperar las propiedades ópticas de un quiste embebido en un medio difusivo. Si bien, este valor no es igual al que se supone, cercano a cero, arroja un buen resultado para este tipo de análisis aquí implementado. La diferencia podría atribuirse a que la agarosa aporte cierta turbidez al fantoma resultando de mezclarla con agua destilada. Cabe mencionar además, que para esta implementación no se contempló ningún cambio en el coeficiente de anisotropía g , tomándose como 0.8 para todos los casos. Considerar un valor diferenciado puede mejorar la corrección. También puede mejorarse con la generación de un mayor número de muestras aleatorias, disminuyendo los artefactos mejorando la localización.

Es interesante también destacar que el resultado de la reconstrucción de μ'_s reducido refleja que la inclusión tipo **B** no se distingue, lo que es de esperar, ya que su valor es el mismo que el del huésped, como se indica en la Tabla 4.14.

Estos resultados muestran la aplicabilidad del error de modelo, demostrando que es posible utilizar una reconstrucción tomográfica basada en la aproximación difusiva en medios con heterogeneidades localizadas inmersas que no cumplen con las condiciones de dicha aproximación, corrigiendo las discrepancias de emplear un modelo que no es el exacto, realizando correcciones basadas en la RTE (modelo que describe apropiadamente el transporte de la luz en estos medios, pero cuyo costo computacional es mucho mayor). Esto representa una primera corroboración experimental del error de modelo aplicado al algoritmo de reconstrucción de un sistema de tomografía óptica.

Capítulo 5

Conclusiones

En el desarrollo de esta tesis se presentó un estudio sobre fantasmas difusivos con inclusiones difusivas y no difusivas, como evaluación de experimentos de óptica biomédica, empleando técnicas de onda continua y resueltas en el tiempo. Las medidas experimentales se realizaron bajo dos esquemas: topográfico y tomográfico. El primero, brindó una localización en el plano de las heterogeneidades inmersas y un análisis cualitativo de las mismas, permitiendo probar arreglos experimentales ya establecidos en el grupo de investigación. El segundo, proveyó una caracterización específica de los medios en estudio a través de una reconstrucción en tres dimensiones de las propiedades ópticas de un fantasma huésped difusivo con inclusiones de dos tipos: difusiva y no difusiva, lo que representa además una evaluación experimental del método de error de modelo.

Más específicamente, se analizaron diferentes tipos de fantasmas, empleando diversos materiales para su fabricación. Se estudiaron fantasmas homogéneos líquidos, sólidos a base de geles y sólidos de resinas epoxy. Se realizó un estudio de linealidad de propiedades ópticas con las proporciones de los componentes utilizados, probando el uso de diferentes agentes. Respecto a los fantasmas a base de agua, se evaluó el uso de una tinta de impresora (agente absorbente) por primera vez utilizada para este fin, representando una alternativa superadora a las tintas chinas empleadas por la comunidad. También, se evaluaron dos agentes dispersores. Adicionalmente, se comprobó que si bien los fantasmas sólidos son más versátiles para su manejo en diferentes esquemas de medición, los líquidos son más confiables para reproducir las propiedades ópticas, presentando una buena linealidad en su comportamiento con los correspondientes agentes, absorbente y dispersor, siendo además

de simple fabricación y de muy bajo costo.

Respecto a la localización de las inclusiones en el plano, es decir, medidas topográficas, se trabajó con tres tipos de fantomas heterogéneos, empleando las técnicas desarrolladas en el grupo de investigación donde se realizó esta tesis, para fantomas difusivos con especial interés en la evaluación de los resultados en presencia de inclusiones poco y nada difusivas. Se logró constatar la aplicabilidad de las técnicas de transmitancia de campo completo y transiluminancia para fantomas difusivos, con heterogeneidades localizadas traslúcidas. Además, fue posible contrastar los resultados de ambas técnicas, conduciendo a resultados concordantes.

Los fantomas sólidos a base de agua con inclusiones líquidas se fabricaron mediante el uso de la esferificación inversa (una técnica de la cocina molecular), por primera vez utilizada para este fin. Estos fantomas se pusieron a prueba con las técnicas topográficas desarrolladas a lo largo de este trabajo. De manera adicional, se realizaron simulaciones de Monte Carlo, con el fin de obtener resultados numéricos equivalentes a los experimentales para el caso de las imágenes de transmitancia de campo completo. Si bien, existen algunas discrepancias entre los resultados, se pudo comprobar de manera independiente la validez del uso de este tipo de fantomas. Fue posible determinar que son aptos para experimentos de óptica difusa

Comparando los resultados de los experimentos topográficos para los tres tipos de fantomas heterogéneos, líquidos, sólidos a base de agua y sólidos contruidos de resinas, se determinó que los líquidos presentan la ventaja de poder manipular diferentes parámetros de manera dinámica y más controladamente, pudiendo elegirse con la suficiente confianza, siendo útiles como las primeras evaluaciones. Sin embargo, si bien sus propiedades ópticas no son fácilmente manipulables, y depende en gran medida del proceso de elaboración, los fantomas sólidos son de relevancia y de mucha utilidad dada la versatilidad de su manejo en los diferentes esquemas de medición.

En cuanto a las medidas tomográficas, se trabajó con dos tipos de fantomas, ambos con el mismo huésped difusivo: uno con una inhomogeneidad difusiva (imitando una mama con una lesión tipo tumor) y el otro con una de cada tipo, difusiva y no difusiva (imitando una mama con dos lesiones, un tumor y un quiste). Esta primera evaluación se llevó a cabo sobre fantomas líquidos con inclusiones sólidas, ya que, como fuera determinado en

el estudio previo, presentan las ventajas de manipulación de propiedades ópticas y de la posibilidad de modificar las inclusiones durante un mismo conjunto de medidas.

Para ambos, se tomaron las medidas resueltas en el tiempo, y se procedió a la reconstrucción de los parámetros ópticos en todo el volumen de estudio, basada en la aproximación difusiva. Para el primer caso, los resultados muestran una buena recuperación de ambos coeficientes y la correcta localización de la inclusión. Para el segundo caso, los resultados muestran que no es posible recuperar las características del fantoma sólo empleando la reconstrucción basada en la aproximación difusiva, por lo que fue necesario tener mayores consideraciones.

Esto implicó implementar el error de modelo para corregir las discrepancias en la reconstrucción por utilizar la aproximación difusiva en un volumen con regiones localizadas donde ésta no es válida (que es precisamente el caso de quistes en mamas) en lugar de utilizar el modelo más exacto de la ecuación de transferencia radiativa. Se encontró que el error de modelo es aplicable a medidas experimentales realizadas sobre fantasmas en un esquema de tomografía óptica, ya que fue posible detectar, localizar y caracterizar ópticamente las inclusiones de manera correcta, lo que representa una comprobación experimental del mismo. Las discrepancias pueden atribuirse a errores en el posicionamiento de las inclusiones, a una necesidad de un conjunto mayor de muestras aleatorias, a la contemplación de un factor de anisotropía diferente para las inclusiones traslúcidas. Estas consideraciones son algunas de las propuestas de continuidad de este trabajo. Desde el punto de vista experimental, es deseable (o necesario) aumentar el número de combinaciones fuente-detector. Esto implica por otro lado, acceder a centros de cómputo más sofisticados, ya que el costo computacional aumenta fuertemente en forma no lineal. El error de modelo puede ser considerado además para corregir errores de discretización, pudiendo combinarse las correcciones de la teoría utilizada, reduciendo así el tiempo de cómputo. Otra propuesta de trabajo futuro, se enfoca en la aplicación en clínica veterinaria, estudiando animales pequeños infectados y que desarrollen quistes hidatídicos, evaluando la evolución de diferentes drogas para el tratamiento de la enfermedad de hidatidosis.

Se pudo contribuir a uno de los objetivos generales del grupo de investigación de *Óptica Biomédica* (IFAS-CIFICEN-UNCPBA) donde este trabajo de tesis fue desarrollado, de estudio de propagación de luz en medios biológicos, para el desarrollo de una técnica de

diagnóstico por imágenes basadas en radiación inocua, luz infrarroja. De este trabajo de tesis doctoral resultaron dos publicaciones internacionales [20, 51] y comunicaciones en congresos.

Bibliografía

- [1] Jorge Ripoll. *Difusión de luz en medios turbios con aplicación biomédica*. PhD thesis, Universidad Autónom de Madrid - Facultad de Ciencias, 2000.
- [2] Charlotta Eker. *Optical characterization of tissue for medical diagnostics*. PhD thesis, Lund Institute of Thecnology, 1999.
- [3] Fabrizio Martelli. *Light Propagation through Biological Tissue Light Propagation through Biological Tissue and Other Diffusive Media*. SPIE, Bellingham, Washinton, 2010.
- [4] Steven L Jacques and Brian W Pogue. Tutorial on diffuse light transport. *Journal of biomedical optics*, 13(4):41302, 2013.
- [5] Antonio Pifferi, Davide Contini, Alberto Dalla Mora, Andrea Farina, Lorenzo Spinelli, and Alessandro Torricelli. New frontiers in time-domain diffuse optics, a review. *Journal of Biomedical Optics*, 21(9):091310, 2016.
- [6] Akira Ishimaru. *Wave propagation and scattering in random media. Single scattering and transport theory*. Academic Press, New York, New York, USA, 1978.
- [7] María Victoria Waks Serra. *Estudio de medios difusivos con inhomogeneidades fluorescentes inmersas por medio de imágenes de transmitancia en el infrarrojo cercano*. PhD thesis, Facultas de Cs. Exactas - UNCPBA, 2017.
- [8] Héctor García. *Estudio de la difusión de la luz en medios multicapas y sus aplicaciones en Óptica Biomédica*. PhD thesis, Facultad Cs. Exactas - UNCPBA, 2017.
- [9] Nicolás Abel Carbone. *Tesis de Grado: Caracterización de propiedades ópticas en medios turbios*. PhD thesis, Facultad Cs. Exactas - UNCPBA, 2012.

-
- [10] Alfred Vogel and Vasan Venugopalan. Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues. *Chemical Reviews*, 103(2):577–644, 2003.
- [11] Yong Xu, Qizhi Zhang, and Huabei Jiang. Optical image reconstruction of non-scattering and low scattering heterogeneities in turbid media based on the diffusion approximation model. *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 6(1):29–35, 2003.
- [12] Jorge Ripoll, M Nieto-Vesperinas, Simon R. Arridge, and Hamid Dehghani. Boundary conditions for light propagation in diffusive media with nonscattering regions. *Journal of the Optical Society of America*, 17(9):1671–81, 2000.
- [13] M S Wróbel, A P Popov, A V Bykov, Matti Kinnunen, and V V Tuchin. Multi-layered tissue head phantoms for noninvasive optical diagnostics. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 8(3):1–10, 2015.
- [14] Heidrun Wabnitz, Dieter Richard Taubert, Mikhail Mazurenka, Oliver Steinkellner, Alexander Jelzow, Rainer Macdonald, Daniel Milej, Piotr Sawosz, Michał Kacprzak, Adam Liebert, Robert Cooper, Jeremy C. Hebden, Antonio Pifferi, Andrea Farina, Ilaria Bargigia, Davide Contini, Matteo Caffini, Lucia Zucchelli, Lorenzo Spinelli, Rinaldo Cubeddu, and Alessandro Torricelli. Performance assessment of time-domain optical brain imagers, part 1: basic instrumental performance protocol. *Journal of biomedical optics*, 19(8):86010, 2014.
- [15] Heidrun Wabnitz, Dieter Richard Taubert, Mikhail Mazurenka, Oliver Steinkellner, Alexander Jelzow, Rainer Macdonald, Daniel Milej, Piotr Sawosz, Michał Kacprzak, Adam Liebert, Robert Cooper, Jeremy C. Hebden, Antonio Pifferi, Andrea Farina, Ilaria Bargigia, Davide Contini, Matteo Caffini, Lucia Zucchelli, Lorenzo Spinelli, Rinaldo Cubeddu, and Alessandro Torricelli. Performance assessment of time-domain optical brain imagers, part 2: nEUROPt protocol Heidrun. *Journal of biomedical optics*, 19(8):086012, 2014.
- [16] Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de salud de la Presidencia. <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/cancer-de-mama>.

-
- [17] American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/afecciones-no-cancerosas-de-los-senos/fibrosis-y-quistes-simples-en-el-seno.html>.
- [18] Tanja Tarvainen, Ville Kolehmainen, A Pulkkinen, Marko Vauhkonen, Martin Schweiger, Simon R. Arridge, and Jari P. Kaipio. An approximation error approach for compensating for modelling errors between the radiative transfer equation and the diffusion approximation in diffuse optical tomography. *Inverse Problems*, 26(26):15005–18, 2010.
- [19] Tanja Tarvainen, Ville Kolehmainen, Simon R. Arridge, and Jari P. Kaipio. Image reconstruction in diffuse optical tomography using the coupled radiative transport-diffusion model. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 112:2600–2608, 2011.
- [20] Pamela Alejandra Pardini, Juan A Pomarico, and Daniela I. Iriarte. A novelty technique for the fabrication of biomedical optics phantoms with cyst-mimicking inclusions. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 0(0):0967033516686045, 2017.
- [21] Marcela Alejandra Cucher, Natalia Macchiaroli, Germán Baldi, Federico Camicia, Laura Prada, Lucas Maldonado, Héctor Gabriel Avila, Adolfo Fox, Ariana Gutiérrez, Perla Negro, Raúl López, Oscar Jensen, Mara Rosenzvit, and Laura Kamenetzky. Cystic echinococcosis in South America: Systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus sensu lato* in humans and natural domestic hosts. *Tropical Medicine and International Health*, 21(2):166–175, 2015.
- [22] Ahmed M. Hassan and Magda El-Shenawee. Review of electromagnetic techniques for breast cancer detection. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 4:103–118, 2011.
- [23] Hugo Luis Manterola, Lucas Lo Vercio, Alejandro Diaz, Pamela Alejandra Pardini, María Victoria Waks Serra, Mariana del Fresno, and Ignacio Larrabide. Low-cost phantoms for validating measurements in ultrasound medical images. *Proceedings of SPIE*, 1016013, 2017.

-
- [24] Defu Yang, Xueli Chen, Shenghan Ren, Xiaochao Qu, Jie Tian, and Jimin Liang. Influence investigation of a void region on modeling light propagation in a heterogeneous medium. *Applied optics*, 52(3):400–8, 2013.
- [25] Defu Yang, Xueli Chen, Zhen Peng, Xiaorui Wang, Jorge Ripoll, Jing Wang, and Jimin Liang. Light transport in turbid media with non-scattering, low-scattering and high absorption heterogeneities based on hybrid simplified spherical harmonics with radiosity model. *Biomedical optics express*, 4(10):2209–23, 2013.
- [26] Defu Yang, Xueli Chen, Xu Cao, Jing Wang, Jimin Liang, and Jie Tian. Performance investigation of SP3 and diffusion approximation for three-dimensional whole-body optical imaging of small animals. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 53(9):805–814, 2015.
- [27] Steven L Jacques. Optical Properties of Biological Tissues: A Review. *Physics in Medicine and Biology*, 58(11):R37–61, 2013.
- [28] Guillaume Bal. Transporr through diffusive and nondiffusive regions, embedded objects, and clear layers. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 62(5):1677–1697, 2000.
- [29] Simon R. Arridge, Hamid Dehghani, Martin Schweiger, and E Okada. The finite element model for the propagation of light in scattering media: a direct method for domains with nonscattering regions. *Medical physics*, 27(1):252–64, 2000.
- [30] María Victoria Waks Serra, Nicolas Carbone, Hector O Di Rocco, Héctor García, Daniela I. Iriarte, Juan A Pomarico, and Héctor F. Ranea-Sandoval. Diffuse light transmission profiles obtained using CW: A comparative analysis with time resolved experiments. *Optik - International Journal for Light and Electron Optics*, 125(14):3507–3513, jul 2014.
- [31] G R Baez, J A Pomarico, and G E Elicabe. An improved extended Kalman filter for diffuse optical tomography. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 3(1):015013, 2017.

-
- [32] S B Colak, D G Papaioannou, M B Van Der Mark, H Schomberg, J C J Paasschens, J B M Melissen, and N A A J Van Asten. Tomographic image reconstruction from optical projections in light-diffusing media. *Applied optics*, 36(1):180–213, 1997.
- [33] Hamid Dehghani, David T Delpy, and Simon R Arridge. Photon migration in non-scattering tissue and the effects on image reconstruction. *Phys. Med. Biol*, 44:2897–2906, 1999.
- [34] Hamid Dehghani and David T Delpy. Linear single-step image reconstruction in the presence of nonscattering regions. *J. Opt. Soc. Am. A*, 19(6):1162–1171, jun 2002.
- [35] Y Pei, H Graber, and Randall L Barbour. Normalized-constraint algorithm for minimizing inter-parameter crosstalk in DC optical tomography. *Optics Express*, 9(2):97–109, 2001.
- [36] Phaneendra Yalavarthy, Kirtish Karlekar, H Patel, R Vasu, Manojit Pramanik, P Mathias, B Jain, and P Gupta. Experimental investigation of perturbation Monte-Carlo based derivative estimation for imaging low-scattering tissue. *Optics express*, 13(3):985–997, 2005.
- [37] Yong Xu, Xuejun Gu, Laurie L. Fajardo, and Huabei Jiang. In vivo breast imaging with diffuse optical tomography based on higher-order diffusion equations. *Appl. Opt.*, 42(16):3163–3169, jun 2003.
- [38] Albert E. Cerussi, Robert Warren, Brian Hill, Darren Roblyer, Amanda F Durkin, Sam Keene, Hosain Haghany, Timothy Quang, William M Mantulin, and Bruce J Tromberg. Tissue phantoms in multicenter clinical trials for diffuse optical technologies. *Biomedical optics express*, 3(5):966–971, 2012.
- [39] Huabei Jiang. Optical image reconstruction based on the third-order diffusion equations. *Optics express*, 4(8):241–246, 1999.
- [40] Zhen Yuan, Xin-Hau Hu, and Huabei Jiang. A higher order diffusion model for three-dimensional photon migration. *Phys. Med. Biol*, 54:67–90, 2009.

- [41] Alexander D. Klose and Edward W. Larsen. Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations. *Journal of Computational Physics*, 220(1):441–470, 2006.
- [42] Xueli Chen, Qitan Zhang, Defu Yang, and Jimin Liang. Hybrid radiosity-SP3 equation based bioluminescence tomography reconstruction for turbid medium with low- and non-scattering regions. *Journal of Applied Physics*, 115, 2014.
- [43] M Firbank, Simon R. Arridge, Martin Schweiger, and David T Delpy. An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions. *Physics in medicine and biology*, 41:767–783, 1996.
- [44] O Lehtikangas and Tanja Tarvainen. Hybrid forward-peaked-scattering-diffusion approximations for light propagation in turbid media with low-scattering regions. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 116:132–144, 2013.
- [45] Mengyu Jia, Huijuan Zhao, Jiao Li, Lingling Liu, Limin Zhang, Jingying Jiang, and Feng Gao. Coupling between radiative transport and diffusion approximation for enhanced near-field photon-migration modeling based on transient photon kinetics. *Journal of Biomedical Optics*, 21(5):050501/1–5, 2016.
- [46] Xueli Chen, Fangfang Sun, Defu Yang, Shenghan Ren, Qian Zhang, and Jimin Liang. Hybrid simplified spherical harmonics with diffusion equation for light propagation in tissues. *Physics in medicine and biology*, 60(16):6305–22, 2015.
- [47] Meghdoot Mozumder, Tanja Tarvainen, Jari P Kaipio, Simon R. Arridge, and Ville Kolehmainen. Compensation of modeling errors due to unknown domain boundary in diffuse optical tomography. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, 31(8):1847–55, 2014.
- [48] Ville Kolehmainen, Simon R. Arridge, J. P. Kaipio, Martin Schweiger, E. Somersalo, T. Tarvainen, and Marko Vauhkonen. Approximation errors and model reduction in optical tomography. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, pages 2659–2662, 2006.

-
- [49] Fabrizio Martelli, Paola Di Ninni, Giovanni Zaccanti, Davide Contini, Lorenzo Spinelli, Alessandro Torricelli, Rinaldo Cubeddu, Heidrun Wabnitz, Mikhail Mazurenka, Rainer Macdonald, Angelo Sassaroli, and Antonio Pifferi. Phantoms for diffuse optical imaging based on totally absorbing objects, part 2: experimental implementation. *Journal of biomedical optics*, 19(7):076011, 2014.
- [50] Fabrizio Martelli, Samuele Del Bianco, Lorenzo Spinelli, Stefano Cavalieri, Paola Di Ninni, Tiziano Binzoni, Alexander Jelzow, Rainer Macdonald, and Heidrun Wabnitz. Optimal estimation reconstruction of the optical properties of a two-layered tissue phantom from time-resolved single-distance measurements. *Journal of Biomedical Optics*, 20(11):115001, 2015.
- [51] Pamela Alejandra Pardini, María Victoria Waks Serra, Héctor F. Ranea-Sandoval, Juan A Pomarico, and Daniela I. Iriarte. Study of inks used in biomedical optics phantoms. Stability and ageing. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 23:219–225, 2015.
- [52] Paola Di Ninni, Fabrizio Martelli, and Giovanni Zaccanti. The use of India ink in tissue-simulating phantoms. *Optics express*, 18(26):26854–26865, 2010.
- [53] Fabrizio Martelli, Antonio Pifferi, Davide Contini, Lorenzo Spinelli, Alessandro Torricelli, Heidrun Wabnitz, Rainer Macdonald, Angelo Sassaroli, and Giovanni Zaccanti. Phantoms for diffuse optical imaging based on totally absorbing objects, part 1: Basic concepts. *Journal of Biomedical Optics*, 18(6):66014, 2013.
- [54] Tuan Vo-Dinh. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press, 2003.
- [55] Stefan Shieck. *Construcción y caracterización de fantomas similares a los tejidos para ópticas biomédica. (En aleman)*. PhD thesis, Technische Fachhouschule Wildau, 2005.
- [56] Nicolas Carbone, G R Baez, M V Waks Serra, Hector O Di Rocco, Daniela I. Iriarte, Juan A Pomarico, Dirk Grosenick, and Rainer Macdonald. Diffuse reflectance optical topography: location of inclusions in 3 D and detectability limits. *Biomedical optics express*, 5(5):2927–2943, 2014.

-
- [57] Nicolás Abel Carbone, Hector O Di Rocco, Daniela I. Iriarte, and Juan A Pomarico. Solution of the direct problem in turbid media with inclusions using Monte Carlo simulations implemented in graphics processing units: new criterion for processing transmittance data. *Journal of biomedical optics*, 15(3):035002, 2010.
- [58] Davide Contini, Fabrizio Martelli, and Giovanni Zaccanti. Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation. I. Theory. *Applied optics*, 36(19):4587–99, jul 1997.
- [59] Rachid Elaloufi, Rémi Carminati, and Jean-Jacques Greffet. Diffusive-to-ballistic transition in dynamic light transmission through thin scattering slabs: a radiative transfer approach. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, 21(8):1430–1437, 2004.
- [60] Adam Liebert, Heidrun Wabnitz, Dirk Grosenick, Michael Möller, Rainer Macdonald, and Herbert Rinneberg. Evaluation of optical properties of highly scattering media by moments of distributions of times of flight of photons. *Applied optics*, 42(28):5785–5792, 2003.
- [61] Heikki Haario, Eero Saksman, and Johanna Tamminen. Adaptive proposal distribution for random walk Metropolis algorithm. *Computational Statistics*, 14(3):375–396, 1999.
- [62] Dino Sejdinovic, Heiko Strathmann, Maria Lomeli Garcia, Christophe Andrieu, and Arthur Gretton. Kernel Adaptive Metropolis-Hastings. *International Conference Machine Learning*, 32:1665–1673, 2014.
- [63] Martin Schweiger and Simon R. Arridge. The Toast++ software suite for forward and inverse modeling in optical tomography. *Journal of biomedical optics*, 19(4):040801, 2014.
- [64] Hao Gao and Hongkai Zhao. A fast-forward solver of radiative transfer equation. *Transport Theory and Statistical Physics*, 38:149–192, 2009.

- [65] Hao Gao, Lan Phan, and Yuting Lin. Parallel multigrid solver of radiative transfer equation for photon transport via graphics processing unit. *Journal of Biomedical Optics*, 17(9):096004–, 2012.
- [66] Lorenzo Spinelli, Marcin Botwicz, Norbert Zolek, Michal Kacprzak, Daniel Milej, Adam Liebert, Udo Weigel, Turgut Durduran, Florian Foschum, Alwin Kienle, François Baribeau, Sébastien Leclair, Jean-Pierre Bouchard, Isabelle Noiseux, Pascal Gallant, Ozzy Mermut, Antonio Pifferi, Alessandro Torricelli, Rinaldo Cubeddu, Hsin-Chia Ho, Mikhail Mazurenka, Heidrun Wabnitz, Katy Klauenberg, Olha Bodnar, Clemens Elster, Magali Bénazech-Lavoué, Yves Bérubé-Lauzière, Frédéric Lesage, Paola Di Ninni, Fabrizio Martelli, and Giovanni Zaccanti. Inter-Laboratory Comparison of Optical Properties Performed on Intralipid and India Ink. In *Biomedical Optics and 3-D Imaging*, page BW1A.6. Optical Society of America, 2012.
- [67] L Tong, Q Wei, a Wei, and Jx Cheng. Gold nanorods as contrast agents for biological imaging: optical properties, surface conjugation and photothermal effects. *Photochemistry and photobiology*, 85(1):21–32, 2009.
- [68] Hossam Zakaria, Wessameldin S. Abdelaziz, and Tareq Youssef. Effect of size, concentration, and type of spherical gold nanoparticles on heat evolution following laser irradiation using tissue-simulating phantoms. *Lasers in Medical Science*, 31(4):625–634, 2016.
- [69] Yali Jia, Gangjun Liu, Andrew Y. Gordon, Simon S. Gao, Alex D. Pechauer, Jonathan Stoddard, Trevor J. McGill, Ashwath Jayagopal, and David Huang. Spectral fractionation detection of gold nanorod contrast agents using optical coherence tomography. *Optics Express*, 23(4):4212, 2015.
- [70] Paola Taroni, Antonio Pifferi, Elena Salvagnini, Lorenzo Spinelli, Alessandro Torricelli, and Rinaldo Cubeddu. Seven-wavelength time-resolved optical mammography extending beyond 1000 nm for breast collagen quantification. *Optics express*, 17(18):15932–15946, 2009.